

戦略的創造研究推進事業 CREST
研究領域「脳の機能発達と学習メカニズムの解明」

研究課題「乳児における発達脳科学研究」

研究終了報告書

研究期間 平成15年10月～平成21年3月

研究代表者：多賀 巖太郎
(東京大学 大学院教育学研究科、教授)

§ 1 研究実施の概要

1. 研究の背景とねらい

ヒトの胎児期、新生児期、乳児期における行動と脳の初期発達の研究は、運動・知覚・認知・言語・記憶・学習などの機構とその起源を解明する上で、不可欠である。特に、発達や学習の基本的な機構の解明は、教育の基礎となるべきものである。近年、行動学的研究の進展により、新生児の行動は従来考えられていたよりはるかに複雑であり、しかも、生後数カ月の間に質的な変化を生じながら発達することなどが明らかになりつつある。しかし、本研究の開始時点では、そうした行動の初期発達過程に、脳の発達がどのように関わっているのかは、ほとんどわかっていなかった。

そこで、次の二つの点に特に焦点を当てた研究を行う構想を立てた。(1) 覚醒時及び睡眠時の乳児に適用可能な機能的脳イメージングの手法を確立し、生後約1年間の大脳皮質の機能的発達の原理を解明する。(2) 乳児の記憶と学習の発達の機構を行動計測や機能的脳イメージングの手法により解明する。

3つのグループの協力によりこの課題に取り組むことにした。東京大学大学院教育学研究科の多賀グループが研究全般にわたって基礎的な部分を担い、東京女子医科大学乳児行動発達学講座の小西グループは、小児科学・周産期科学の臨床の立場をふまえた基礎研究を、(株)日立製作所基礎研究所の牧グループは、脳機能イメージングの開発と応用を目指すという、領域架橋的な研究遂行の計画を立てた。

2. 成果概要

(A) 近赤外光トポグラフィによる乳児の脳機能計測手法の確立

近赤外光トポグラフィは、日立基礎研究所の牧・小泉らのグループが開発した脳機能イメージング手法である(Maki et al. 1995)。大脳皮質の表面の神経活動にともなう酸素化および脱酸素化ヘモグロビンの変動の時空間パターンを、近赤外分光法(NIRS)を利用して捉えることで、脳の局所的な機能的活動を推定することができる。近年、fMRI による乳児の計測も報告されているが(Dehaene-Lambertz et al. 2002)、乳児研究の手法としては制約が大きい。近赤外光トポグラフィを用いた乳児の計測のパイロット研究は、Taga ら(2003)と Pena ら(2003)によってそれぞれ報告された。本研究では、乳児に特化した計測装置を開発し、乳児の脳機能イメージング手法を確立した。牧グループは、睡眠中の新生児の脳表面全体の計測を行うための全脳型プローブ(56チャンネルまたは72チャンネル)を試作した。特に、Hirabayashi ら(2008)は、未熟児のMRI 画像を元にした頭部模型を制作し、計測チャンネルの皮質上での位置を推定した。また、Sato ら(2006)は計測中の体動

によるノイズを検出する方法を提案した。一方、多賀グループは、覚醒児に適用可能な軽量の鉢巻き型プローブ(94チャンネル)を作り、頭部の大きさによらず、脳領域に対する計測チャンネルの相対的な位置を保つ方法を用いた。特に、3ヶ月児の場合、光ファイバーの送受信部を2センチの格子状に配置したときに、信頼性の高い信号が得られることを示した(Taga et al. 2007)。

NIRS や fMRI が、発達期の脳機能イメージングに有効であるための前提は、乳児の神経活動に関連した脳血液動態(ヘモダイナミクス)が成人と同様であるということである。これまでヘモダイナミクスが成人と乳児とで質的に異なる可能性も議論されていたが、多賀グループは、2ヶ月から1歳の乳児について、視聴覚刺激への応答を覚醒および睡眠時に調べ、覚醒時の感覚野におけるヘモダイナミクスの時間応答は成人と質的に変わらないことを見いだした。特に、睡眠時には、視覚刺激への視覚野の応答が4ヶ月以降に負の方向の応答へと変化するが、これはヘモダイナミクスの変化でなく、神経活動の非活性化が起きたことを示した。

(B) 知覚に関連する大脳皮質の機能分化

乳児の認知発達が、髄鞘化やシナプスの過剰形成と刈り込み等の解剖学的変化と関連するかどうかは、古くから議論されてきた問題である。そして、一次感覚野や運動野などは早く発達し、感覚連合野はそれに続いて発達し、高次連合野の成熟には最も長い時間を要するといった階層的な段階的発達モデルが主に考えられてきた。しかし、近赤外光トポグラフィを用いた多賀グループの一連の研究により、大脳皮質の各領域において、乳児期初期から知覚・認知に関連した機能的活動が生じていること、月齢に応じて活動パターンが変化すること等が明らかになってきた。

例えば、覚醒した3ヶ月児が、カラーモビールのようなオブジェクトを含む自然映像と、反転する白黒のチェッカーボード刺激とを注視しているとき、初期視覚野は両刺激に対して同レベルの反応を示すが、後頭葉外側部の視覚連合野や前頭前野等は、形・色・動きやまとまりを持ったオブジェクトを含む自然映像により強く反応した。このことから、3ヶ月児では、初期視覚野と連合野とが機能分化した活動を示し、階層説ではもっと後から機能し始めると考えられていた高次連合野も活動することが明らかになった(Watanabe et al. 2008)。また、視覚刺激と聴覚刺激とが非同期に呈示されたとき、視覚野と聴覚野とはそれぞれ独立に刺激の処理を行う(Taga & Asakawa 2007)。一方、自然映像に伴う音の有無が及ぼす影響を調べると、視覚映像のみの条件では、視刺激により聴覚野の活動の抑制が見られる他、後頭葉および側頭葉の異種感覚連合野での活動が見られない。このように生後3ヶ月の時点で、初期感覚野、感覚連合野、異種感覚連合野、前頭連合野のような機能分化と領域間の相互作用が見られることが明らかになった。

さらに、自然映像とチェッカーボード刺激への応答の違いを2ヶ月児で調べたところ、多くの連合野領域で両刺激に対する活動が見られるが、刺激選択性は見いだされなかった。同様な結果は、1ヶ月早産で生まれた生後3ヶ月児の群でも確認された。このような満期出生後2ヶ月から3ヶ月の

間の、非特異的な大域的活動から機能分化した活動への変化は、大脳皮質の機能発達の特徴の一つの方向性を示していると考えられる。残念ながら、新生児での同様なパラダイムでの研究は極めて難しいため、それ以前の大脳皮質の機能発達を調べるには、別の問題を扱うしかない。一方、6ヶ月児での同様な計測では、再び、両刺激条件に対して大域的な応答が得られた。こうした性質は、3ヶ月以降の高次の認知機構の発達と関連づけて、今後の検討が必要である。

刺激に対する大脳皮質の大域的な応答は、他の多くの研究課題で繰り返し観察されている。小西グループによる、新生児および1ヶ月児の哺乳時の計測や、新生児の顔への触刺激応答の計測では、体性感覚野だけでなく、後頭葉等多くの領域で応答が見られる。また、多賀グループによる2ヶ月以上の乳児の睡眠時の聴覚刺激に関わる研究では、ほとんど常に後頭葉等での応答が見られる。こうした現象が生じる機構やその機能的な意味の解明は、今後の重要な研究課題である。

(C) 言語発達の脳内機構

乳児の言語獲得の機構の解明は、発達研究で最も重要な課題の一つである。近年の行動研究から、乳児は発話を始めるのに先立って、様々な言語情報を知覚し、処理していることが明らかになってきている。本研究では、乳児期初期の音韻・韻律の処理を司る神経機構と、その発達的变化の一部を捉えることに成功した。

以前、牧らは、近赤外光トポグラフィを新生児の言語知覚の研究に初めて導入し、普通の声とそれを逆再生した音とを呈示した場合、左半球側頭葉が普通の声に対してより強く反応することを示した(Penna et al. 2003)。今回、牧グループでは、新生児の音声の弁別能力について、さらに母国語である日本語と外国語である英語とを呈示したときの反応を、全脳型光トポグラフィを用いて計測した。その結果、母国語のときのみ、逆再生音より普通の声に対する強い反応が、両半球側頭部と前頭部で見られた。これは、新生児が母国語である日本語の声に対して選択的な処理を行っていることを示している。

一方、多賀グループの研究では、声の韻律情報(抑揚)のみを選択的に操作することで、3ヶ月児の右半球側頭頭頂領域が韻律情報の処理に関わっていることを明らかにした(Homae et al. 2006)。この領域が平板な声より普通の声に対してより強い反応を示す傾向は新生児にも認められた。ところが、10ヶ月児では、この領域が平板な音声により強い反応を示すという逆転現象が明らかになった(Homae et al. 2007)。さらに、声の抑揚の有無と正逆再生を組み合わせた刺激呈示を行い、3ヶ月児と6ヶ月児で比較したところ、6ヶ月児では、正再生の場合は平板な声に強く反応するが、逆再生の場合は普通の抑揚のある声に強く反応した。このことは、3ヶ月児では韻律情報の処理が優先されるが、6ヶ月児では音韻と韻律の両面が処理されていることを示唆している。右半球側頭頭頂領域は、声だけでなく、楽器音の系列の違いにも感受性があり、3ヶ月から6ヶ月にか

けて、音のセグメンテーションの処理の仕方が変化すると考えられる(Homae et al. submitted)。こうした乳児期初期の音声知覚に関連した研究の多くは、睡眠時に行われてきたが、覚醒した3ヶ月児の右半球側頭頭頂領域が、韻律情報の処理に関わっていることも確認された。

(D) 乳児における知覚学習

乳児が外界を知覚し学習する能力について、多くの行動研究での知見が蓄積されている。しかし、発達期の乳児の脳において、知覚の機構に加えて、学習がどのように成立するのかは、ほとんどわかっていない。本研究では、多賀グループを中心に、外界からの刺激に対して脳活動あるいは行動が、徐々に変化していく過程に注目し、それを捉えることに成功した。

同一刺激への馴化(慣れ)と新奇な刺激への脱馴化(定位)は、乳児の行動に普遍的に現れる現象であり、学習の基本的な要素であると考えられる。吸啜行動や注視行動に見られる馴化脱馴化は、乳児の知覚や認知を調べる行動研究の指標として最も良く使われてきたが、その脳内機構はブラックボックスとして取り扱われてきた。Nakano ら(2009)は、近赤外光トポグラフィを用いた大脳皮質の機能的活動の計測により、3ヶ月児の前頭葉が、繰り返し呈示された音声刺激に馴化し、新奇な音声刺激に脱馴化することを見いだした。

また、3ヶ月児で、手がかり音と、遅延時間において呈示される音声との連合を学習し、手がかり音だけで前頭前野や側頭頭頂領域が予期的活動を増加させるようになることを見いだした(Nakano et al. 2008)。これらの研究は、乳児の睡眠中に行われたもので、乳児では睡眠中に潜在的な学習が生じていることを示している点でも興味深い結果である。

一方、小西グループでは、学習にともなって眼球運動が徐々に変化していく過程に注目し、4ヶ月児で、学習にともなって、予測的な眼球運動のパターンが生じることを見いだした。

(E) 環境との身体的相互作用を通じた学習

乳児の認知発達には、行為を通じた学習が重要な役割を果たしていると考えられる。乳児のそうした学習と記憶を調べるのに、モバイル課題が用いられてきた(Rovee-Collier et al. 2000)。多賀グループでは、この課題中の乳児の運動を詳細に分析することで、学習にともなう行動の動的パターンの変化、環境変化への適応性、学習行動の発達過程での質的な変化等を明らかにした。

生後2ヶ月から4ヶ月の乳児は、仰向けの姿勢で乳児の上に吊るしたモバイルを手につけた紐で動かす課題を学習し、少なくとも5分後の遅延テストでその行動を再生することができる(Watanabe & Taga 2006)。その行動パターンは、月齢に応じて全身を動かして紐を動かすパターンから、紐がついた手のみを動かすパターンへと変わる。さらに、手または足に紐をつけて一度学習してから、急に足または手に紐をつけかえた場合、手によって学習した運動はすぐに抑制されるが、足によって学習した運動は維持される(Watanabe & Taga, 2009)。これらの結果は、課題は同じでも、用いた

身体部位や月齢によって学習の機構が異なる可能性を示唆している。さらに、第三者がモビールを動かす条件を3ヶ月児でテストすると、身体運動の抑制が生じる。一方、2ヶ月児では自分で動かす場合も第三者が動かす場合も、身体運動を増加させる行動の変化が生じるが、モビールが全く動かない条件では、行動の変化は生じない。これらのことから、生後3ヶ月ごろに、身体運動を介した試行錯誤的な遊びと、外界を観察する行為の分化が生じると考えられる。

モビール課題に関わる脳活動の近赤外光トポグラフィによる計測も試みたが、現時点では結論に至っておらず、将来の問題として残されている。ただし、成人での剣玉学習中のような例での脳活動の計測は可能であり、学習にともなって運動野領域の活動が減少することを見いだした(Ikegami & Taga 2008)。また、乳児の姿勢が外界の認知に及ぼす影響(Kushiro et al. 2007)、成人においてトレッドミル上での歩行が錯視に与える影響(Yabe & Taga 2008)等の研究が進み、運動と知覚が関連しながら学習が進行する現象についての理解が深まってきた。

(F) 乳児における睡眠時の脳活動

乳児期初期の一日の大半を占める行動は、睡眠である。睡眠の発達における役割もさることながら、睡眠中の乳児の脳活動の実体を明らかにすることは重要な課題である。本研究では、様々な角度から、乳児の睡眠中の脳の性質に関わる研究を行った。

脳波計測は、成人の睡眠段階の違いや乳児の生後の脳の発達を特徴づけるのに有効であることが知られている。小西グループでは、新生児集中治療室に入院した未熟児で計測した脳波について、その時系列の連続性に関する指標を用いて脳の成熟を特徴づけられることを示した。一方、近赤外光トポグラフィによって計測される睡眠時の乳児の脳から得られるヘモダイナミクス信号は、自発的な神経活動を反映していると考えられる(Taga et al. 2000)。そこで、多賀グループを中心に、新生児、未熟児、2ヶ月から1歳までの睡眠中の信号の自発的な変動について、その時空間パターンの特徴の月齢変化を調べた。

牧グループは、脳波と近赤外光トポグラフィの同時計測をするための乳児用のプローブを試作した。そして、新生児での計測を行い、脳波の特定の周波数成分の変動とヘモダイナミクスの変動との間に相関を見いだした。対照実験として、成人での同時計測を行い、脳波で特定された睡眠段階移行と相関するヘモダイナミクス信号が得られることを示した(Uchida-Ota et al 2008)。さらに、血圧、心拍数、呼吸等を同時に記録し、ヘモダイナミクス信号に、脳波由来の成分が含まれていることを示した。さらに、睡眠中の睡眠関連物質(メラトニン、セロトニン)の濃度の経時的変化を、唾液サンプルから、液体クロマトグラフ/質量分析装置を用いて計測できることを示した。これら基礎的な研究の多くは、まだ乳児研究に用いられておらず、今後の発展が期待される。

(G) 発達障害への応用

本研究は、乳児の脳の発達と学習機構の解明を目指したものであったが、臨床的な立場からは研究成果が障害を理解することへつながることが期待されており、いくつかの試みがなされた。

牧グループは、脳機能計測の応用として、聴覚障害児における大脳皮質の活動を調べた。特に、伝音性難聴のケースで、骨導刺激によって皮質の応答が検出され、その有効性が示された。

小西グループでは、新生児の時期に見られる様々な行動が発達とともに消失する現象に着目し、重度の脳障害により脳性麻痺となった患者で、口の開閉運動の模倣が見られることを報告した(Go & Konishi 2008)。また、レット症候群の患者に見られる体幹の常動運動が、音楽のリズムに誘発されることを見いだしている。

§ 2 研究構想及び実施体制

(1) 研究構想

- ・ 覚醒時及び睡眠時の乳児に適用可能な機能的脳イメージングの手法を確立し、生後約1年間の大脳皮質の機能的発達の原理を解明すること、乳児の記憶と学習の発達の機構を行動計測や機能的脳イメージングの手法により解明することを大きな目標とした。
- ・ 東大多賀グループが、主に生後2ヶ月以上の乳児の研究を、女子医大小西グループが主に未熟児や新生児の研究を、日立基礎研牧グループが主に脳機能イメージングの技術的な研究を担当することとした。
- ・ 乳児の行動計測および脳機能計測を行う研究施設を、東京大学大学院教育学研究科、及び、東京女子医大乳児行動発達学講座において整備した。
- ・ 乳児期初期の大脳皮質の発達に関して、特に、視聴覚、言語や音楽の知覚、触覚等に関する研究を進めた。記憶と学習に関して、特に、身体運動と外界の随伴性学習の研究を軸に進めた。
- ・ 研究の進展にともない、睡眠の問題が焦点となり、それに関連する研究を行った。また、発達障害に関する臨床的な研究も導入した。
- ・ 東京都区部の住民基本台帳を参照して、研究協力者を募集し、東大多賀グループでは、平成15年10月から平成21年2月に、計1554人の協力を得て、研究を実施した。
- ・ 東京女子医大では、出生のため入院している新生児を中心に、研究協力者をリクルートし、院内及び研究室で研究を実施した。
- ・ 新生児、未熟児に関しては、葛飾赤十字産院、信州大学産婦人科、埼玉小児医療センター耳鼻咽喉科などの外部機関でも研究を実施した。

(2)実施体制

グループ名	研究代表者又は主たる共同研究者氏名	所属機関・部署・役職名	研究題目
東大多賀グループ	多賀 徹太郎	東京大学・大学院教育学研究科・教授	乳児における発達脳科学全般
女子医大小西グループ	小西 行郎	東京女子医科大学・乳児行動発達学講座・教授 (H21.3 現在) 同志社大学・大学院文学研究科 赤ちゃん学研究センター・教授	未熟児・新生児・乳児の行動解析と脳機能イメージング
日立基礎研牧グループ	牧 敦	(株)日立製作所・基礎研究所・ 主管研究員	未熟児・新生児の母国語の言語知覚の研究／ 脳機能イメージング手法の改善

§ 3 研究実施内容及び成果

3.1 東京大学多賀グループ

(1) 研究実施内容及び成果

(A) 近赤外光トポグラフィによる乳児の脳機能計測手法の確立

乳児における脳血液動態反応の近赤外分光法による計測への送受信距離の影響

(Taga, Homae, Watanabe: NeuroImage 38, 452-460, 2007)

多チャンネル NIRS では、近赤外線を送信部と受信部とを格子状に並べて計測する。頭皮上から入射された近赤外線は、頭部組織を透過して脳灰白質に達し、散乱を繰り返しながら、脳血液中のヘモグロビン等に吸収されるが、入射光の一部は再び組織を透過して頭皮上で受信される。Lambert-Beer 則によれば、送信光と受信光の減衰率は、光が透過した経路の長さ(光路長)と光を吸収する分子の濃度に比例するので、この法則から脳血液中のヘモグロビンの濃度変化を計測する。これまで、成人の計測の多くでは、数センチの送受信距離が用いられてきたが、頭部組織や脳灰白質では光が激しく散乱し、光路長は送受信距離の5～6倍であることが知られている。脳のヘモダイナミクス反応が検出できる限り、送受信距離は短いほど計測の空間分解能が良くなる。ただし、送受信距離を増やすと、それに比例して光路長が増えるので、光の減衰率が増加して信号の変化量が増加する一方、検出される光の絶対強度が低下し信号対雑音比が低下する。そこで、それらの間の妥協点として最適な送受信距離が決まると考えられる。また、信号対雑音比には、レ

レーザー強度も影響を与えると考えられる。しかし、実際に、乳児の計測において、最適な送受信距離やレーザー強度はわかっていない。

静睡眠中の3〜4ヶ月児13名に、3秒間の音声刺激を繰り返し与えた音声条件と無音条件での、左右側頭葉のヘモダイナミクス応答を計測した。一つの送信部から、1, 2, 3, 4cm 離れた場所に受信部を配置して計測し、それぞれの条件での応答と信号対雑音比を比較した。また、0.6mW 及び 1.2mW の2段階のレーザー強度での比較を行った。

途中で目を覚ましてしまった児をのぞく9名の平均応答から、0.6mW のレーザー強度で、2cm の送受信距離の時に、信号対雑音比が最大であることがわかった。

本研究から、光トポグラフィの手法を用いた脳活動を測定する時、3ヶ月児においては、成人計測で用いられているレーザー強度よりかなり弱い強度のものを用い、2センチ程度の分解能で信頼性の高いデータが得られることが明らかになった。

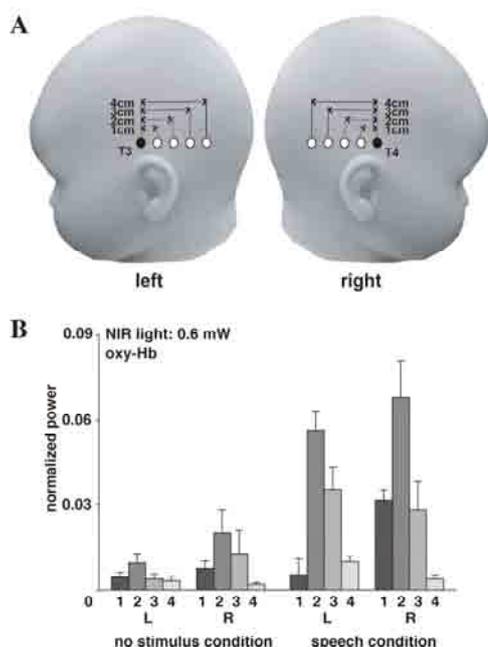


図 1-1 送受信部の配置 (A) とヘモダイナミクス応答の相対的パワー (B)

生後2〜4ヶ月児における視聴覚刺激に対する皮質反応の選択性と局在性

(Taga, Asakawa: NeuroImage 36, 1246-1252, 2007)

乳児期初期において、視覚野や聴覚野等の一次感覚野の刺激選択性や機能的活動の局在性について検討したデータは限られていたが、近赤外分光法を用いた脳機能計測によって、それを直接調べることが可能になってきた。特に、覚醒した乳児において、非同期な視聴覚刺激が与えられたとき、視覚刺激に対して後頭葉の視覚野に局在した反応が見られること、ヘモダイナミクス反応が酸素化ヘモグロビンの一時的増加と脱酸素化ヘモグロビンの一時的減少をとまなう成人と同

様な反応パターンであることが示されている(Taga et al. 2003)。本研究は、覚醒した乳児において、両側頭葉の聴覚野が機能的分化した反応を示すかどうかを調べたものである。

生後2ヶ月から4ヶ月の覚醒した乳児45名に、日常的に使用される頻度の低い日本語の単語を読み上げた3秒間の音声を15秒おきに流した。また、その間、単純な視覚刺激を持続的に提示しながら、18秒ごとに3秒間白黒のチェッカーボードが反転する視覚刺激を与えた。近赤外光トポグラフィを用いて、両側頭葉それぞれ12チャンネルずつ、計24チャンネルで、酸素化ヘモグロビン及び脱酸素化ヘモグロビンの濃度の相対的变化を計測し、聴覚刺激及び視覚刺激に関連した応答の有無を調べた。体動などの影響が強かった児などのデータを除き、15名から得たデータについて、チャンネルごとに刺激提示後8～10秒の信号値の平均値に関して、ベースラインとの違いについてt検定を行った。有意水準については、多重比較による補正も行った。

聴覚刺激に対しては、側頭葉の聴覚野に対応すると考えられる領域を中心に、有意な反応(酸素化ヘモグロビンの増加と脱酸素化ヘモグロビンの減少)が得られた。一方、視覚刺激に対しては、反応が得られなかった。

以上から、生後2～4ヶ月の乳児が、変動する視覚刺激を注視している間に、音声が流れた時、大脳皮質の側頭葉の聴覚野に対応する局所的な領域で、反応が見られることが明らかになった。このことは、この月齢の乳児が聴覚刺激と視覚刺激とを独立に、それぞれの大脳皮質の一次感覚野で分析していることを示唆している。

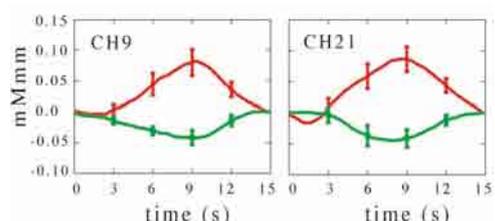


図1-2 音声刺激に対する左右側頭葉の酸素化および脱酸素化ヘモグロビン応答

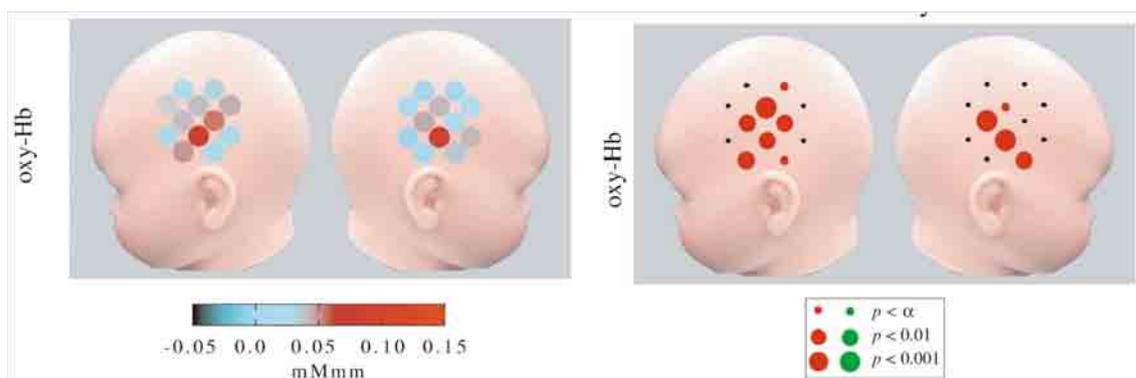


図1-3 聴覚刺激に対する酸素化ヘモグロビンの応答とその統計マップ

睡眠・覚醒による皮質の視聴覚応答の違いとその生後1年間の発達過程

(Taga, Asakawa, Watanabe, Kushiro: International Conference on Infant Studies, Chicago, USA, 2004; Taga, Asakawa, Watanabe, Homae: International Conference on Infant Studies, Kyoto, Japan, 2006 で発表)

NIRS が発達期の脳の機能画像計測法として有効であるための前提は、神経活動にともなうヘモダイナミクス応答機構が乳児で発達していることである。NIRS で検出されるヘモグロビンの酸素化状態の変化の生理的な機構については多くの議論があるが、その基本的な機構は fMRI の BOLD(Blood Oxygen Level Dependent)と同様なものだと考えられている。すなわち、局所的な神経活動が、その近傍の酸素代謝量の増加を上回る血流の増加を引き起こし、酸素化ヘモグロビン濃度が増加し、脱酸素化ヘモグロビン濃度が減少する。生後2ヶ月の乳児でも、視覚刺激聴覚刺激に対して成人と質的に同様な応答があることがわかっている。しかし、NIRS を用いた乳児の研究では、脱酸素化ヘモグロビンが増加する現象がしばしば報告されている。また、fMRI を用いた研究で、麻酔下の新生児が、視覚刺激への BOLD 反応を示すのに対して、2ヶ月以上の児では負の BOLD 反応を示すこと等が報告されている。そこで本研究は、視聴覚刺激に対して、覚醒および睡眠状態での乳児の皮質のヘモダイナミクス応答とその発達過程について、包括的に調べた。

4つの月齢群 G1 (70-100 days, N=30)、G2 (101-130 days, N=37)、G3 (131-190 days, N=34)、G4 (270-330 days, N=25)の乳児を対象とした。他の36人も対象としたが、体動などの理由によりデータから除外した。視覚刺激として3秒間のチェッカーボードパターリバースを、聴覚刺激として3秒間の音声を用いた。次の5つの条件を設定した。(1)覚醒時、非同期の視聴覚刺激、(2)睡眠時、非同期の視聴覚刺激、(3)睡眠時、視覚刺激、(4)睡眠時、聴覚刺激、(5)睡眠時、無刺激。それぞれの条件で、酸素化および脱酸素化ヘモグロビンの応答を、前頭、後頭、両側頭の4領域においてそれぞれ12チャンネル、計48チャンネルの近赤外光トポグラフィ装置で計測した。

覚醒時、どの月齢群でも、視聴覚刺激それぞれに対して、後頭葉と側頭葉の局所的な応答が見られた。睡眠時、視覚刺激に対して、G1 群は、後頭葉で酸素化ヘモグロビンの増加と脱酸素化ヘモグロビンの減少を示したが、G3、4群は、後頭葉で酸素化ヘモグロビンの減少と脱酸素化ヘモグロビンの増加を示した。睡眠時、聴覚刺激に対して、月齢群によらず、すべての計測領域にわたって、酸素化ヘモグロビンの増加と脱酸素化ヘモグロビンの減少が見られた。

覚醒時と睡眠時とでは、皮質活動の応答パターンが異なること、また、その応答に発達的な変化が見られることがわかった。特に、覚醒時には、どの月齢でも、視覚野や聴覚野は刺激に対して選択的に局所的な処理を行う。ところが、睡眠時には、2-3ヶ月児の視覚野は視覚刺激に対して活性化するが、4ヶ月以降では非活性化する。このことは、睡眠時の視覚刺激に対する抑制機構がこ

の時期に発達することを示唆している。一方、睡眠時の聴覚刺激応答は、後頭葉を含む皮質の広い領域で生じる、この現象は少なくとも、生後9～11ヶ月でも見られる。この現象が発達期の皮質に特有の性質なのか、睡眠に特有の性質なのかは、今後の検討を要する。

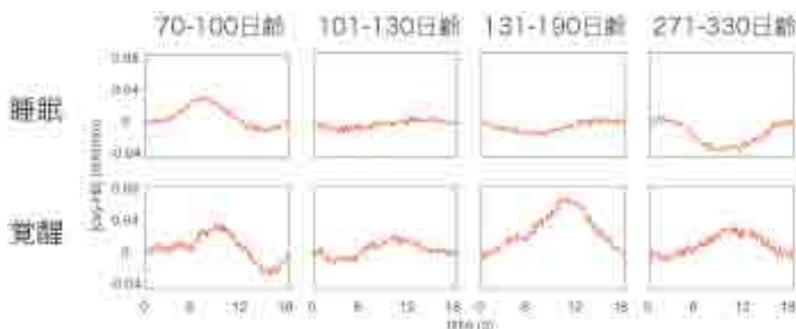


図 1-4 後頭葉の視覚刺激応答の発達変化

(B) 知覚に関連する大脳皮質の機能分化

覚醒乳児の大脳皮質の視聴覚応答に見られる機能分化

(Watanabe, Homae, Nakano, Taga: NeuroImage 43. 346-357, 2008)

一般に発達過程における皮質構造は時間的階層をもって構築されると考えられており、視聴覚情報の処理に関わる部位に関しても、初期感覚野、感覚連合野、前頭領域の順に異なる時間スケールで完成するとされてきた。一方、健康なヒトの乳児の発達過程における皮質機能がどのような状態にあるのかに関しては解明が待たれる領域である。本研究では、近赤外光トポグラフィを用い、生後3ヶ月の乳児が視聴覚情報を視聴している際の皮質の機能応答を観測した。

視覚情報として自然映像(揺れるモバイル)および反転する白黒のチェッカーボードを用い、いずれの場合にも、聴覚情報としてモバイルの揺れにともなう聴覚刺激(鈴の音)を提示した。実験1では48の計測チャンネルにより後頭葉および前頭葉の、また実験2では60の計測チャンネルにより後頭葉および側頭葉の皮質応答をそれぞれ計測した。

研究に参加した231名の乳児のうち、実験1における35名および実験2における37名を解析の対象とした。オブジェクトを含む自然映像の提示時には、後頭葉および前頭葉に渡る広い範囲強い活動が認められた(図1-

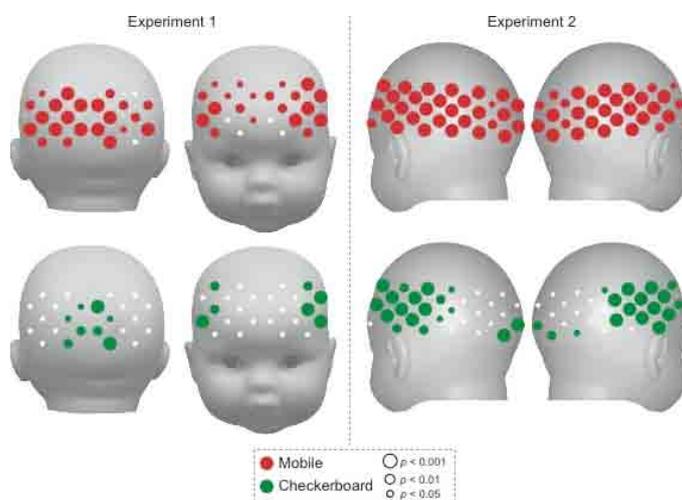


図 1-5 モバイル/チェッカーボード刺激で活動する部位

5、赤のチャンネル)のに対して、チェッカーボード刺激提示時には、後頭葉の初期視覚野および前頭葉外側部に局在した皮質応答が観察された(図1-5、緑のチャンネル)。自然映像提示時に応答を示した部位には、成人の研究で形・色・動きやまとまりをもったオブジェクトに応答することが報告されている連合野が含まれている。このように、視覚野を含む後頭葉は視覚刺激の種類によって異なる応答を示したのに対して、聴覚野を含む側頭葉は視覚刺激にかかわらず、いずれの視覚刺激提示時にも強い応答を示した。

脳の広範な部位の観察から、生後3ヶ月の時点における皮質は、外的事象に関連した応答を示すこと、またその応答は皮質全体で一様なものではなく、外的事象に応じて異なる部位が独立した応答を示すことが明らかにされた。形・色・動きをともなったオブジェクトの情報を処理する際には、初期視覚野だけではなく、視覚連合野や視聴覚連合野を含む広い範囲の関与が考えられる。一方、そのような情報をとまわらない場合、成人における報告と同様に、初期視覚野に局在した応答が確認された。これらの結果は、生後3ヶ月の乳児の皮質において、視覚情報全般に応答する初期視覚野と、まとまった意味のあるオブジェクト情報に応答する連合野の機能分化が確立していることを示唆している。また、チェッカーボード提示時に見られた視覚野と聴覚野の間の応答のない領域の存在は、この時期の乳児の脳が「全体として」応答しているのではなく、視覚野、聴覚野、連合野がそれぞれ独立して機能を担っていることを明示するものである。さらに、本研究では、前頭葉における事象関連応答および刺激条件における応答パターンの相違が観察された。皮質発達における階層説では、前頭葉は脳の構造の中で最後に完成するとされており、ヒトの乳児では1歳前後までは、特別な役割を担っていないと考えられてきた。本研究は乳児の前頭葉がこれまで考えられてきたよりも早い時期から機能的役割を果たしていることを示唆するものと位置づけられる。

発達初期の知覚における複数モダリティの相互作用効果

(渡辺ら 準備中)

これまでの本プロジェクトにおける検討から、生後3ヶ月の乳児における皮質の広い領域で事象関連応答が確認された。応答が見られた領域には、成人を対象とした皮質機能の研究において、それぞれ異なる働きを担うことが報告されている領域が含まれている。たとえば、1)何かを見ているときに活動する視覚野、2)はっきりとした形のあるオブジェクトを見ているときに活動する後頭葉から側頭葉にかけての連合野、3)音を聴いているときに活動する聴覚野、4)情報を短時間保持したり、オブジェクトに注意を向けたり、興味や嗜好を感じたときに活動する前頭葉等が挙げられる。これまで本プロジェクトで用いてきたビデオ映像は、オブジェクトの映像と同時に、オブジェクトが動くことで生じる聴覚情報もあわせて提示される自然映像であった。本研究では、オブジェクト知覚時の皮質応答における聴覚情報の影響を検討するため、これまでと同様に映像+音声のビデオを提

示す条件(視聴覚条件)に加えて、音声の情報をともなわず映像のみを提示する条件(視覚条件)を設定し、生後3ヶ月児の皮質応答を観測した。

近赤外光トポグラフィを用いて、後頭葉、側頭葉、前頭葉を含む領域における94の計測チャンネルの事象関連応答を計測した。視聴覚条件におけるビデオ映像には、自然映像(揺れるモビール)およびそれに連動した鈴の音の聴覚情報が含まれていたのに対して、視覚条件におけるビデオ映像には、揺れるモビールの映像のみが含まれており、聴覚情報は除外された。

研究に参加した157名の乳児のうち、50名を解析の対象とした。視聴覚条件においては、側頭葉、視聴覚連合野、および前頭葉に渡る広い範囲で事象関連応答が観察され、これまで観察された結果の再現性が確認された。一方、視覚条件においては、視覚野、視覚連合野、および前頭葉の応答が認められたが、聴覚野における同様のパターンの応答は観察されなかった。図1-6は、聴覚野および視覚野におけるチャンネルの応答の様子を示している。聴覚野においては、視聴覚条件で刺激提示後8秒周辺で強い応答が認められた(右パネルの赤線)。一方聴覚情報が除外された視覚条件では、同時点での応答が認められず、刺激提示後12秒周辺で皮質活動の抑制を示す応答が観察された(右パネルの緑線)。本研究では、いずれの条件でもオブジェクトを含む視覚情報が提示されたため、視覚野においては条件にかかわらず事象関連応答が観察された(左パネル)。ただし、視聴覚条件に比べて視覚条件において、皮質応答が小さい様子が観察された(左パネルの緑線)。

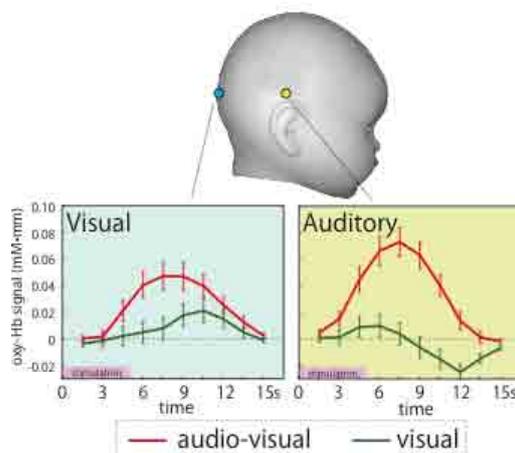


図1-6 視覚野及び聴覚野の応答

結果の再現性が確認された。一方、視覚条件においては、視覚野、視覚連合野、および前頭葉の応答が認められたが、聴覚野における同様のパターンの応答は観察されなかった。図1-6は、聴覚野および視覚野におけるチャンネルの応答の様子を示している。聴覚野においては、視聴覚条件で刺激提示後8秒周辺で強い応答が認められた(右パネルの赤線)。一方聴覚情報が除外された視覚条件では、同時点での応答が認められず、刺激提示後12秒周辺で皮質活動の抑制を示す応答が観察された(右パネルの緑線)。本研究では、いずれの条件でもオブジェクトを含む視覚情報が提示されたため、視覚野においては条件にかかわらず事象関連応答が観察された(左パネル)。ただし、視聴覚条件に比べて視覚条件において、皮質応答が小さい様子が観察された(左パネルの緑線)。

聴覚情報をともなわず視覚情報のみが提示された場合、音の処理にかかわる聴覚野の活動が低下する様子が観察された。映像のみを注視する際には、聴覚野の活動を抑え視覚野の活動を高めるような仕組みが機能している可能性が考えられる。また、視覚情報を専門的に処理していると考えられる視覚野の応答においても、聴覚情報の有無の影響が観察された。このことは、発達初期において、聴覚情報は聴覚野、視覚情報は視覚野で、といったように完全に乖離した専門性が成立しているのではなく、視覚野においても、視覚情報と聴覚情報の両方が処理されている可能性が考えられる。日常生活では、視覚もしくは聴覚情報のみが単独でもたらされることは少なく、多くの場合同時に複数のモダリティの情報を処理することが必要とされる。モダリティ間の相互作用の可能性を示唆した本研究は、異なるモダリティ情報を統合するシステムの発達過程の解明の必要性を提起するものと位置づけられる。また、音声を含む視覚映像の提示後、聴覚野の反応が他の領域に先駆けて早い段階で見られることが示された。このように、本研究は、多チャンネル計測に

よって皮質部位における応答のタイミングを詳細に記述することにより、発達過程の脳における脳活動の時間的振る舞いをとらえるための基礎的情報を提供するものとなった。

視覚に関連する大脳皮質の機能的活動の発達過程

(渡辺ら 準備中)

近赤外光トポグラフィを用いた視聴覚刺激に対する皮質応答の観察から、満期で出生した3ヶ月児において、外界からの情報の種類によって異なる皮質応答が見られることが明らかになった。すなわち、オブジェクトを含む自然映像に対しては、視覚刺激に対する初期応答を担う視覚野、オブジェクト情報の処理に関わる連合野、および注意や嗜好などの高次な認知活動に関わる前頭葉を含む広い範囲の皮質応答が認められたのに対して、反転するチェッカーボードに対しては、初期視覚野および前頭葉外側部に局在した応答が観察された。本研究では、3ヶ月児に認められた皮質の機能分化が、発達過程においてどのように生起し、また変遷していくのかという問題を検討するため、満期出生の2ヶ月児、早期出生の3ヶ月児(受胎後月齢では2ヶ月児、生後月齢では3ヶ月児)、また満期出生の6ヶ月児を対象とした脳機能計測を実施した。

視覚情報として自然映像(揺れるモビール)および反転する白黒のチェッカーボードを用いた(いずれもモビールの揺れにともなう聴覚刺激(鈴の音)を同時提示)。満期出生2ヶ月児および早期出生3ヶ月児においては48の計測チャンネルにより後頭葉および前頭葉の、また満期出生6ヶ月児においては94の計測チャンネルにより後頭葉、側頭葉、および前頭葉の皮質応答をそれぞれ計測した。

研究に参加した440名の乳児のうち、満期出生2ヶ月児40名、早期出生3ヶ月児12名、満期出生6ヶ月児70名を解析の対象とした。満期出生2ヶ月児、早期出生3ヶ月児、および満期出生6ヶ月児のいずれにおいても、視覚映像の種類にかかわらず、初期視覚野、視覚連合野、および前頭葉に渡る広い範囲で事象関連応答が観察された。それらの応答は、自然映像よりもチェッカーボードに対してより強いものであった。6ヶ月児に観察された皮質応答に関して、自然映像とチェッカーボードの交互提示の影響を検討するため、刺激なし(白い画面)とチェッカーボードを交互提示し、皮質応答を計測した結果、同様にチェッカーボードに対する強い応答が観察された。

満期出生2ヶ月児および早期出生3ヶ月児の結果から、受胎後12ヶ月(満期出生における生後2ヶ月)の時期における外界の視覚情報に対する事象関連応答は、情報の種類に関わらず皮質全体で生じることが明らかにされた。満期出生における生後3ヶ月児(受

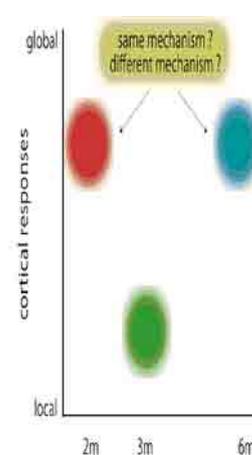


図1-7 大脳皮質の機能的応答の発達過程

胎後 13 ヶ月)においては、視覚情報の種類に応じて異なる皮質応答が認められているため、このような皮質の機能分化は、受胎後 12 ヶ月から 13 ヶ月の間に出現することが示唆された。さらに、視覚映像の種類に応じた異なる皮質応答は、満期出生の 6 ヶ月児においては示されなかったことから、満期出生の 3 ヶ月児と 6 ヶ月児においては、同様の視覚映像を注視している際に、異なる知覚・認知処理がなされている可能性が示唆された。このように、本研究では同じ視覚映像に対する皮質応答に関して、発達にともなう以下のような再帰的変遷が観察された。視覚映像の種類によらない広範な皮質応答→視覚映像の種類に応じた局在化された皮質応答→視覚映像の種類によらない広範な皮質応答。2 ヶ月児および 6 ヶ月児の類似した皮質応答パターンが同様のメカニズムによるものか、もしくは見かけ上類似した現象が異なるメカニズムによって引き起こされたのかという問題は、乳児の知覚・認知発達と神経システム機能の関連性を解明するための重要な検討課題になるであろう。多くの行動研究において、生後 3-5 ヶ月にかけて、視覚・記憶・知識・文脈理解・因果理解等を含む知覚および認知機能が飛躍的に発達することが報告されているため、6 ヶ月児における外界の理解および探索様式を十分に考慮して議論を進める必要がある。

音声刺激に対する大脳皮質活動の多チャンネル同時計測

(保前ら 準備中)

静睡眠時の乳児に音声を提示した場合に、聴覚野を中心とした側頭領域から側頭頭頂領域、また前頭葉の一部においても酸素化ヘモグロビン信号の上昇が見られるということが明らかになっている。このような事象に関連した応答が領域としてどのような広がりを持って見られるのかを検討するためには、より広範囲の計測を行う必要がある。本研究では、乳児に適用可能なインターフェース(プローブ)の計測チャンネル数を増やし、頭周一周を覆うようにして94チャンネルの同時計測を行った。静睡眠時の自発的な揺らぎと比較して、音声刺激に対する事象関連応答の大きさを側頭葉、前頭葉、後頭葉で評価することが目的である。

3 ヶ月児を対象として、1) 静睡眠状態3分間、2) 音声提示条件3分間(20秒ごとに音声を提示)、3) 静睡眠状態3分間の皮質活動を近赤外光トポグラフィで計測した。音声刺激としては、研究項目「3 ヶ月児における音声の抑揚情報処理に関わる大脳皮質領域の同定」等、これまでに用いてきている Normal Condition の音声を提示した。計測方法と手続きはこれまでの研究項目に従い、94チャンネルの近赤外光トポグラフィを用いた。この計測用プローブは水平方向に移動できる自由度を持たせてあり、頭周を20分割するように配置することができる。そのため、脳波計測の国際10-20法の電極装着部位を目安として配置することが可能である。3 ヶ月児の頭囲が平均約40 cm であるとする、10%に相当する4 cm の幅で個人差があったと仮定した場合に、20分割した1つ

部分での個人間の振れ幅は 0.2 cm 程度と推定でき、計測の空間分解能(約 1.5 cm)に比して小さいと考えられる。このプローブの頭皮に接する部分はやわらかいゲルでできており、安全面での十分な配慮をした。また、強度を落とさない程度に軽量化を図ることで、研究協力者にかかる負担を抑えて計測チャンネル数を増やすことができるようになった。

静睡眠時の3ヶ月児(解析対象21名)では、酸素化ヘモグロビン信号の自発的な揺らぎを見ることができた。連続した3分間のデータを20秒分ごとに切り出して、平均加算波形を作ると被験者間の平均をとった段階で、ほとんど変動のない波形が得られ、このデータセットの量では揺らぎの影響が、グループデータとして見た場合に十分に小さいと評価できることが明らかとなった。音声提示時のデータについて、同様にして平均加算波形を作ったところ、側頭葉から後頭葉にかけての広い範囲で、音声刺激の提示にともなう酸素化ヘモグロビン信号の事象関連応答が見られた。このような信号変化を示すチャンネルは空間的に連続しており、また、信号のピーク時を算出すると、非常に短い時間幅のうちに収まるという結果になった。同時に計測している脱酸素化ヘモグロビン信号は上記の領域で減少し、負のピークをもつ波形となることが明らかとなった。この酸素化ヘモグロビン信号の上昇と脱酸素化ヘモグロビン信号の減少は、血液中の酸素代謝を表す典型的な指標と考えられており、音声刺激が側頭領域だけでなく、後頭領域にまで活動を引き起こしている可能性を強く示唆するものである。信号変化の上昇を定量的に評価するために、音声提示条件と静睡眠条件の信号変化を直接比較したところ、音声提示条件における酸素化ヘモグロビン信号の上昇は、側頭領域だけでなく、側頭頭頂領域、後頭領域においても有意であった。また、前頭葉の一部においても同様の上昇が見られた。音声提示条件の後に再び静睡眠状態で計測を行ったところ、音声提示直後には信号の増減が見られたが、時間経過と共に音声提示の影響が見られなくなる傾向となった。このデータについて平均加算波形を作ったところ、信号に大きな変化は認められなかった。静睡眠状態における信号値の再現性を確かめるために、最初の3分間の計測と最後の3分間の計測との間で検定を行ったが、有意な差を示すチャンネルはなかった。

本研究の結果から、多チャンネル同時計測を行うことで、皮質活動の様子を大域的にとらえることができることが明らかとなり、その有効性が示された。また、信号変化の再現性が確認されたことから、チャンネルを増やすことによる過誤が、これまでに行ってきた手続きの範囲では大きくはないと考えられる。音声提示により広範囲の皮質領域にわたって信号変化が見られるという結果は、静睡眠時の乳児に特異に見られる現象なのか、また、生理的な要因を超えて、機能的な皮質活動としてとらえられるのかについては、今後の大きな課題として取り組む必要がある。

視聴覚刺激に対する成人大脳皮質のヘモダイナミクス応答の局在性と非局在性

(多賀、保前、乙部、内田、渡辺、佐治ら 準備中)

近赤外光トポグラフィを用いた脳活動にともなうヘモダイナミクス応答の計測では、oxy-Hb と deoxy-Hb という二つのパラメーターの変動を見ているため、fMRI の BOLD 信号では検出できない変化を捉えられる可能性が指摘されている。一方、ヘモダイナミクス応答については、自律神経系の影響や血管運動の影響なども議論されているが、まだ未知の点が多数残されている。ところで、視覚および聴覚の皮質におけるクロスモーダルな処理のメカニズムについては、fMRI による研究が多数なされてきたが、NIRS を用いた研究の報告は少ない。一方、睡眠中の乳児の聴覚応答は、側頭葉に局在せず、広範な脳部位にわたることがわかってきた。しかし、そのメカニズムや成人との違いについてはわかっていない。そこで、成人を対象として、単純な視覚および聴覚刺激を提示したときの、ヘモダイナミクス応答を詳しく調べることにした。

成人 10 名を対象とした。聴覚刺激として、純音 (C3 から F6 までの 25 音、それぞれ 100ms) の音列、視覚刺激として、4 Hz で反転する白黒のチェッカーボードを用意し、次の3つの条件での計測を行った。A: 聴覚刺激を呈示。閉眼。B: 視覚刺激を呈示。開眼。C: 無刺激。安静閉眼。ただし、条件 A と B では1試行は 10 秒間の刺激提示と 20 秒間の無刺激状態を15回繰り返す。近赤外光トポグラフィを用いて、左右側頭から後頭にかけて一列 15 チャンネルで oxy-Hb と deoxy-Hb の変化を計測した。

聴覚刺激に対して、側頭葉から後頭葉にかけて非局在的な oxyHb の応答が見られた。特に、側頭葉では、増加してからベースラインに戻る典型的なヘモダイナミクス応答パターンを示したが、後頭葉では、一過的に増加した後、大きく減少してからベースラインにもどる応答パターンを示した。一方、視覚刺激に対して、後頭葉に局在した典型的な oxy-Hb および deoxy-Hb の応答が見られた。

このような聴覚と視覚の応答の違いが生じる原因については、二つの可能性が考えられる。一つは、聴覚刺激が、後頭葉を含む脳の広い領域を活性化させた後、後頭葉の活動を抑制するクロスモーダルな処理を引き起こすという可能性である。もう一つは、聴覚刺激は視覚刺激に比べて、自律神経系に影響を与えやすく、心

拍変動や血圧変動等が、脳活動による応答と複合的なヘモダイナミクス応答を引き起こすというものである。今後、自律神経応答に関連した信号の同時計測等を行い、後者の可能性の有無をチェックする。また、乳児の計測において、聴覚刺激がクロスモーダルな効果を引き起こすこと

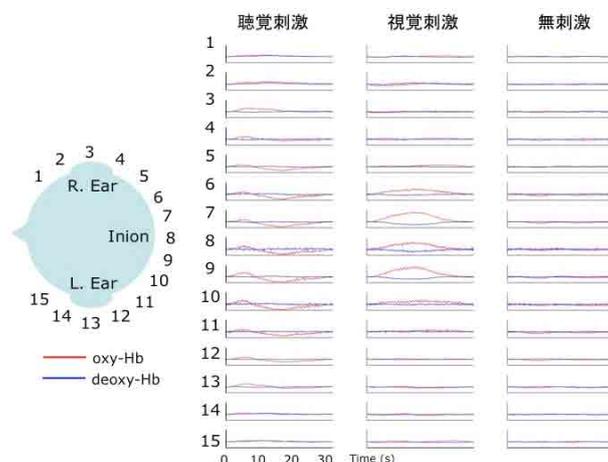


図 1-8 成人における聴覚および視覚刺激への応答

が明らかになってきているので、応答の時間的変動の詳しい解析等を行い、成人と乳児との間の類似点と相違点を明らかにする必要がある。

(C) 言語発達の脳内機構

3ヶ月児における音声の抑揚情報処理に関わる大脳皮質領域の同定

(Homae, Watanabe, Nakano, Asakawa, Taga: Neurosci. Res. 54, 276-280, 2006)

ヒトの種としての大きな特徴の一つとして、言語の獲得・使用が挙げられる。言語情報は、第一義的には音声・手話という音もしくは空間位置情報の時間変動により伝えられるが、言語の獲得・使用にはそのような情報を知覚し、また、自ら発することができるようになるということが不可欠である。近年積み上げられてきた行動研究の知見から、乳児は発話を始めるのに先立って、様々な言語情報を知覚し、処理していることが明らかになってきている。乳児の音声聴覚情報処理を司る神経機構、さらにはその発達的变化を調べることで、言語獲得を可能にするメカニズムを明らかにすることを目標とし、複数の研究項目を行った。

音声に含まれる韻律情報(ピッチの変化、間の取り方、強弱など)は、乳児が母国語を獲得していく際に重要な役割を果たしているということが、行動研究から明らかになってきている。この研究項目では、音声の抑揚情報(ピッチの変化)に着目した。生後3ヶ月齢の乳児の大脳皮質活動を計測することで、抑揚情報の処理に関わる皮質領域を同定することを目的とする。

ボランティアでご協力いただいた乳児を対象として、近赤外光トポグラフィを用いた脳機能計測を行った。頭皮上から48ヶ所の活動を同時に計測した。計測に先立って、保護者に研究の目的、方法を説明し、協力の同意を得た。また、この研究は東京大学大学院教育学研究科倫理委員会の承認を得て行った。音声刺激として、普通の声(Normal condition)と基本周波数を一定にすることで抑揚情報をなくした平板な声(Flattened condition)を提示した。普通の声ではピッチを表す周波数が時間とともに変化しているのに対して、平板な声では一定の値をとっている。

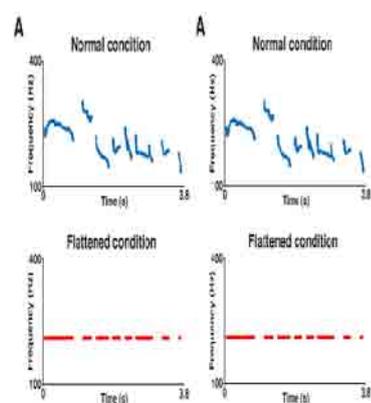


図 1-9 声の抑揚情報

最初に、静睡眠状態の乳児において音声の提示に伴って酸素化ヘモグロビン(oxy-Hb)信号が変化することを確認した(解析対象21名)。酸素化ヘモグロビン信号は音声の提示とともに上昇し、平均的には約6秒で変化のピークに達し、徐々に元の値に戻った。次に音声を提示したときに活動を示す皮質領域を調べ、その結果、左右両半球でどちらの音声に対しても活動が見られていることを明らかにした。聴覚野と聴覚連合野に相当すると考えられる側頭葉の領域だけでなく、前頭

葉の前部にも活動を示す領域を見出した。

さらに Normal condition において Flattened condition に対してよりも大きな活動を示す領域として、右半球の側頭葉から頭頂葉にかけての一部分を同定した(最も顕著な差を示した部位を矢印で示した)。このような違いは主に右半球で見られ、左半球での違いは明らかではなかった。すなわち、3ヶ月児では右半球の側頭頭頂領域が音声の抑揚情報の処理に関わっていることを示す結果となった。成人では言語の処理は左半球優位と考えられているが、その一方で右半球がピッチの変化に対して反応性があることも報告されている。そのような右半球の働きが乳児期のはやい段階から見られるという結果となり、左右半球の機能分化が3ヶ月の段階でもできてきていることを示している。このような抑揚情報の処理をすることは、音声を聞き取り、注意を向ける上で重要な処理のひとつであると考えられ、ひいては言語発達のはやい段階における単語や文法の獲得につながっていくのではないかと考えられる。すなわち、この領域における抑揚情報の処理が言語発達の他の側面を促進する可能性を示唆している。

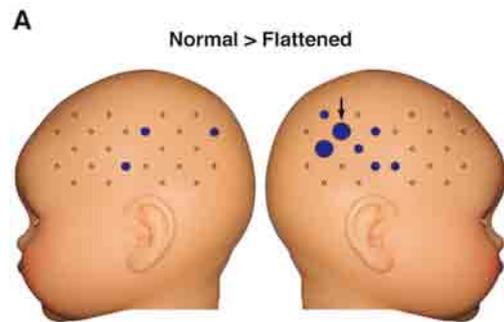


図1-10 声の抑揚の処理に関わる部位

10ヶ月児における音声の抑揚情報処理に関わる大脳皮質領域の同定

(Homae, Watanabe, Nakano, Taga: Neurosci. Res. 59, 29-39, 2007)

乳児期および幼児期では、言語発達は目覚ましい速さで進む。乳児の行動を観察した近年の研究から、生後一年の間に音声に含まれる様々な情報をどのようにとらえるかが月齢と共に変化していくということが明らかになってきている。その1つである韻律情報(抑揚、間の取り方、強弱など)のとらえ方についても変化があることがわかってきており、特に生後半年を過ぎてからは乳児にとっての第一言語(母国語)の韻律情報に対して敏感になっていくことが報告されている。また、この時期には韻律情報をただ受容するだけでなく、韻律情報と他の言語情報と結びつけていくことができるようになってくることを示すと考えられる。本研究では、このような行動に変化が見られる時期に神経メカニズムの上でも発達的な変化が見られるのかどうかを検討することを目的とする。

研究方法や手続きは「3ヶ月児における音声の抑揚情報処理に関わる大脳皮質領域の同定」と同様にして行い、音声刺激として普通の声(Normal condition)と基本周波数を一定にすることで抑揚情報をなくした平板な声(Flattened condition)を用いた。解析には21名のデータを用いた。

最初に、音声が聞こえてくると血液中の酸素化ヘモグロビン(図1-11実線、Normal condition を青で、Flattened condition を赤で示す)の信号が増加し、脱酸素化ヘモグロビン(下図、点線)の信

号が減少することを確認し、音声が増え始めるとともに変化を示し、平均的には6秒前後で変化のピークに達し、徐々に元の値に戻る。

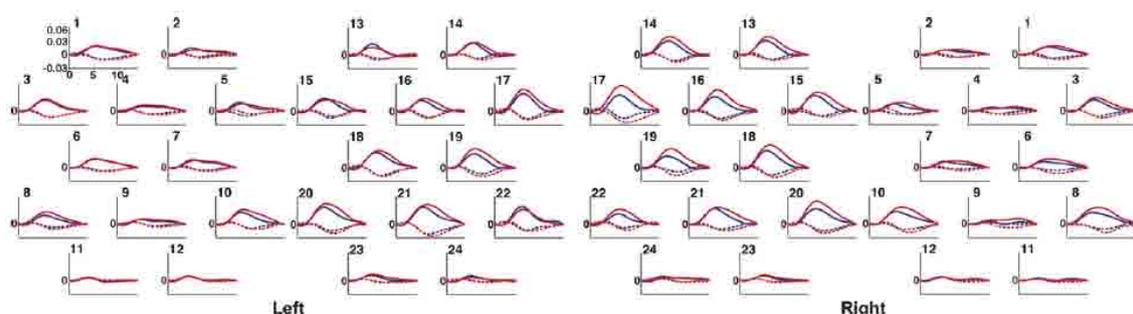


図 1-11 普通の声及び平板な声に対する10ヶ月児の皮質応答

二条件の活動を直接比較した時に、Normal condition における活動の方が Flattened condition における活動よりも大きくなる領域はなかった。それに対し、Flattened condition における活動の方が Normal condition における活動よりも大きいという領域として右半球の側頭葉から頭頂葉にかけての一部分と左右両半球の前頭葉の前方を見出した(図1-12、最も顕著な差を示した部位を矢印で示した)。すなわち、10ヶ月児では特に右半球の側頭頭頂領域と前頭葉前部において聞き慣れない抑揚を持った音声に対して活動が高まることになった。

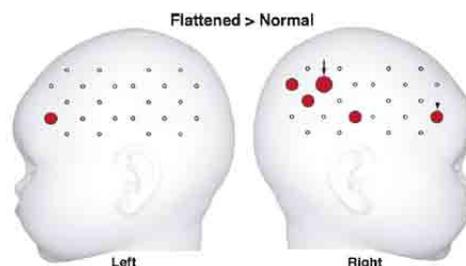


図 1-12 平板な声により強く反応した部位

このことからピッチの変化が少ない声が提示された時に、注意、言語音に対する処理、情動情報の処理が高まる可能性を考えると、これら3つの可能性が互いに関係し合いながら言語獲得を促進する方向に向かっているのではないかと考える。

本研究の結果と、3ヶ月児を対象とした研究の結果を比較すると、どちらの声に対してより強い活動を示すかという点で発達に伴った逆転がおきていることになる。抑揚情報そのものを解析するという段階(3ヶ月児)から、音声を聞き、第一言語の抑揚のパターンをある程度獲得することで、既に獲得している抑揚の構造と現在聞いている音声に含まれる抑揚情報とを比較・統合する段階(10ヶ月児)へと発達していくこと、また、そのことに関わる脳のメカニズムができてきているのではないかと示唆している。

乳児の大脳皮質における抑揚情報処理の音声依存性

(保前ら 準備中)

これまでに行ってきた研究で、乳児期初期から抑揚情報処理に関わる大脳皮質領域があることを示すことができた。本研究では、その領域の活動が、提示される音声の特性にどのように依存す

るのかを検討することと、どのように発達的な変化を示すのかを検討することを目的とした。

静睡眠時の3ヶ月児、6ヶ月児を対象として、以下の4種類の音声、音刺激を提示した時の皮質活動を近赤外光トポグラフィーで計測した。1) 普通の声 (Normal)、2) 抑揚をなくした平板な声 (Flattened)、3) 普通のを時間的に逆に再生した音 (Reversed Normal)、4) 抑揚をなくした平板な声を時間的に逆に再生した音 (Reversed Flattened) である。抑揚情報に富む刺激に対して活動が高まるのであれば、1)と3)で同様の活動がみられると予想されるのに対し、抑揚情報と言語音情報が影響するのであれば、1)と2)の関係と3)と4)の関係が対称でなくなると予想される。計測方法と手続きはこれまでの研究項目に従い、94チャンネルの近赤外光トポグラフィーを用いた。

3ヶ月齢群(26名)では、左右両半球の聴覚野領域を含む側頭葉を中心とした広い領域で、4条件全てに酸素化ヘモグロビン信号の増加が認められた。次に、条件間で活動に差を示す領域を調べるために、抑揚の変化の有無、正再生・逆再生を要因とした2元配置の分散分析を行った結果、抑揚の変化の有無に対する主効果を左右両半球の側頭頭頂領域と前頭葉前部が示した。事後検定の結果、正再生において抑揚の変化がある音声に対して、無い音声に対してよりも大きな活動を示す領域は右半球の側頭頭頂領域であることが明らかになった。この結果は既に報告した結果を再現するものであり、さらに、この領域が広い皮質の範囲の中でも特徴的な応答を示す領域であることが明らかになった。また、上記のどの領域も、逆再生の音声における抑揚の違いを反映した活動の差を示しており、3ヶ月児の右半球側頭頭頂領域は母国語の音声の抑揚情報処理のみに特化しているというわけではなく、音程の変化全般をとらえている可能性が示唆される。

6ヶ月齢群(27名)においても、左右両半球の側頭葉を含む広い領域で、4条件全てに酸素化ヘモグロビン信号の増加が認められた。条件間の差を示す領域を調べたところ、右半球側頭頭頂領域のチャンネルの1つで、交互作用が見出された。このチャンネルは正再生では抑揚の変化の無い方が変化のある条件よりも

大きな信号変化を示し、逆再生ではその逆のパターンを示した。この正再生にみられたパターンは10ヶ月児における結果と同様であり、その一方で、6ヶ月齢では3ヶ月齢と異なり、抑揚情報処理に音声依存性が見られることが明らかになった。

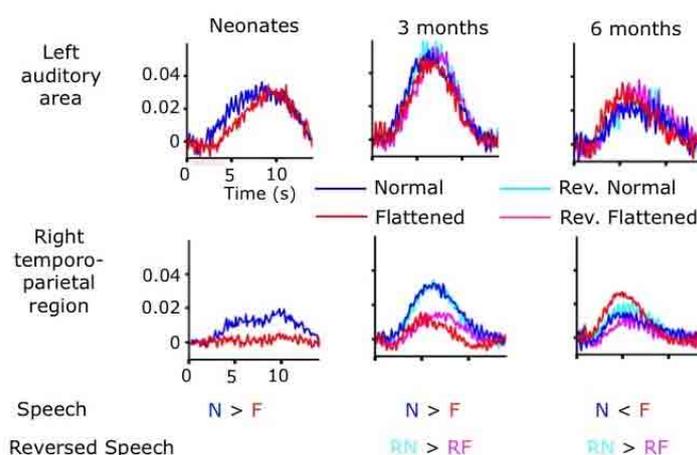


図 1-1-3 皮質における抑揚処理の月齢変化

以上の研究では静睡眠状態で

の計測を行ってきたが、新たに覚醒状態の3ヶ月齢群(28名)を設けて計測を行った。ここでは上記の1)、2)、3)の条件に絞って計測した。その結果、左右両半球の側頭葉で、3条件に共通した活

動が見られ、また、右半球側頭頭頂領域では普通の声に対して、他の2条件よりも大きな信号変化が見られる傾向にあることが明らかとなった。

本研究の結果から、大脳皮質における抑揚情報処理の音声依存性は発達とともに顕在化してくると考える（東京女子医科大学で計測した新生児のデータを併せて図に示した）。この依存性に、母国語に対する選択性があるのか否かを明らかにすることで、母国語の獲得にどのような影響を与えるのかを検討することが可能である。また、静睡眠時の計測を支持する覚醒状態での結果が得られ、右半球側頭頭頂領域の機能が裏付けられたと考えられる。

乳児の神経機構における音系列処理の発達

(Homae, Watanabe, Nakano, Taga: submitted)

母国語で話されている音声を聞く時には、文章に含まれる単語や文節を一つのまとまり(グループ)としてとらえることができる。また、音楽を聞く時には、メロディーの移り変わりをまとまりとして感じることができる。このような音のグループをつくるということが、音声知覚の基礎となると考え、乳児における音系列処理に、どのような神経メカニズムが関与するのかを明らかにすることを目的とした。

静睡眠時の3ヶ月児、6ヶ月児を対象として、以下の音系列を提示した時の皮質活動を近赤外光トポグラフィーで計測した。1)連続した12音ずつが半音階をなす音の連なり (long)、2)連続した4音ずつが半音階をなす音の連なり (short)、3)音階をなさないばらばらな音の連なり (random)、の3条件である。2番目の曲では4音たどると急に大きな音程のギャップがでてきて、音系列の区切りができるという構造になっている。音の長さ、大きさや使っている音の数はどの曲でも同じにしてあり、音の並びだけを変えている。乳児が音の並びの違いを知覚しているのであれば、3条件で何らかの皮質活動の違いが見られると予想できる。また、音程の変化の大きさに敏感であるならば、隣り合った音の飛びが一番ばらついている3番目の曲で最も活動が大きくなると予想した。計測方法や手続きは「3ヶ月児の抑揚情報の処理に関わる大脳皮質領域の同定」と同様にして行った。

3ヶ月齢群(22名)では、左右両半球の聴覚野領域を含む側頭葉を中心とした広い領域で3条件全てに有意な活動を示した。条件間で活動に差を示す領域を調べるために、条件を要因とした分散分析を行った結果、右半球の側頭頭頂領域にそのような活動を示すチャンネルが見つかり、音の飛びが一番ばらついている3番目の曲で、他の2条件よりも有意に活動が大きいことが明らかになった。この計測チャンネルは抑揚のある音声を聞いた時により大きな活動を示すチャンネルと隣り合っており、側頭頭頂領域の解剖学的に近い領域と考えられる。この結果から、生後3ヶ月の時点で、音の並びが情報として受容されるということが明らかとなり、また、隣り合った音という時間的に短い範囲での情報が重要となる可能性を示唆している。

6ヶ月齢群(24名)では、左右両半球の聴覚野領域を含む側頭葉に局限した領域で3条件全てに有意な活動を示した。この活動領域の広がりかたの違いは群間で顕著な傾向であった。条件間で活動に差を示す領域を調べた結果、右半球の側頭頭頂領域と前頭葉前部にそのような活動を示すチャンネルが見つかり、4音ずつ半音階をなす2番目の曲で他の2条件よりも有意に活動が大きいことが明らかになった。この結果は、6ヶ月齢では隣り合った音の音程の変化をもとに、より時間的に長い範囲での変動を情報として受容・知覚することができ、音系列のまとまりを聞き取っている可能性を示唆している。右半球の側頭

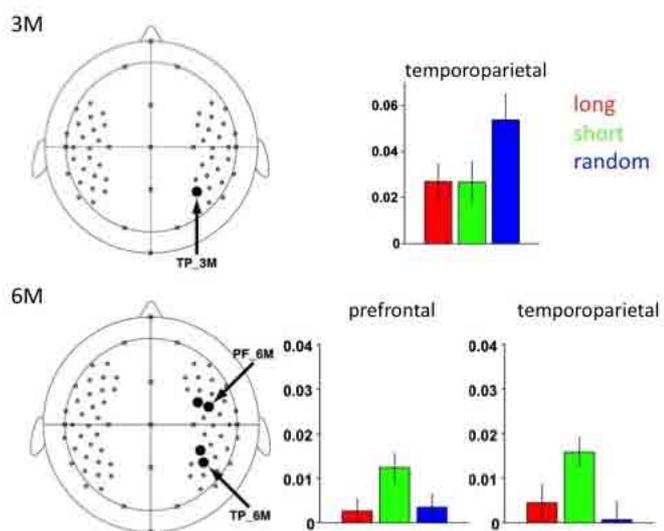


図 1-14 音系列処理に関わる皮質活動の発達

頭頂領域は3ヶ月齢では1番目の隣り合った音の飛びが一番ばらついている曲に対して大きな活動を示す場所とほぼ一致しており、音程の変化をとらえる時間幅に発達的な変化がみられる結果となっている。また、6ヶ月齢では前頭葉前部にも同じような活動パターンを見ることができることから、2つの領域の間に機能的な関係性があることが示唆される。

本研究の結果から、乳児期初期の脳機能の発達は収束と拡大の両方向性を持っていることが示唆される。すなわち、音刺激に対する応答の局在化と音系列の情報処理に関わる領域の分散である。このような二方向性を経て、認知、行動に関わる皮質領域の発達が進むと考えられる。

(D) 乳児における知覚学習

情報の新奇性の検出に参与する乳児期初期の前頭葉の活動

(Nakano, Watanabe, Homae, Taga: Cerebral Cortex 19,455-463,2009)

馴化・脱馴化とは、繰り返される刺激への反応が徐々に減衰し、新奇な刺激が提示されると反応が回復する現象であり、ヒトでは新生児期から認められ、また基本的な学習機構のひとつと考えられている。特に発達心理学の研究においては、この反応を指標として知覚や認知、言語の発達が調べられてきた。しかし、馴化・脱馴化に関わる生後数ヶ月の乳児の神経メカニズムは明らかではなかった。そこで、近赤外光トポグラフィを用いて、乳児期初期の馴化・脱馴化に関わる脳活動を明らかにすることを目的に研究を行った。

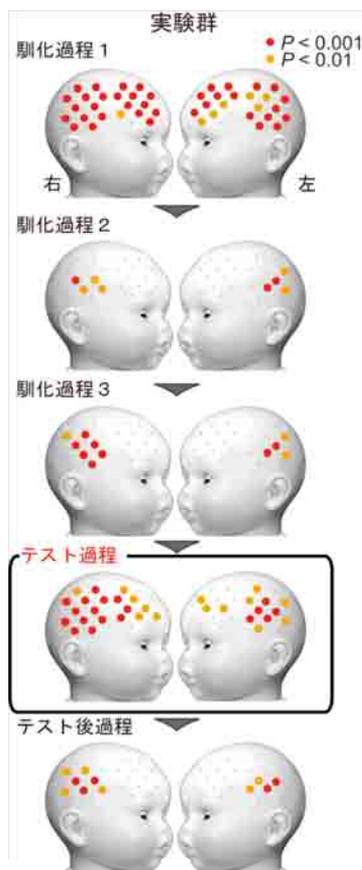


図 1-15 皮質活動の馴化脱馴

生後3ヶ月の乳児の静睡眠時に単一のシラブル(/ba/または/pa/)を10回繰り返した5秒間の聴覚刺激と15秒間の休止からなる試行を15試行繰り返して提示した(馴化過程)。引き続いて、実験群40名には新奇なシラブルの刺激を5試行提示し(テスト過程)、その後、再度馴化刺激を5試行提示した(テスト後過程)。一方、対照群40名には、テスト過程・テスト後過程とも馴化刺激を繰り返して提示した。そして乳児の左右両半球の前頭部から側頭部にかけての領域の48部位において課題に関連した酸素化ヘモグロビン濃度変化をNIRSにより計測した。

各過程において聴覚刺激に対する脳の賦活部位を解析した結果、馴化過程において両群とも最初は両側の側頭葉・前頭葉の広い領域で強い活動を示したが、同じ刺激が繰り返して提示されると両側の側頭葉の局在した領域だけが活動を続けていた(図1-15)。この局在した領域は聴覚野にあると推測される。次に各測定部位において馴化過程3とテスト過程の平均変化値の差を比較した結果、新奇刺激の提示により

両側の前頭葉背側部が有意な活動の増加を示した(図1-16)。これに対し、馴化刺激の再提示による皮質活動に変化がみられなかったことから、前頭葉の賦活は新奇性の検出に関連していると考えられる。側頭葉は繰り返される聴覚刺激に対して常に活動するのにに対し、前頭葉は情報の新奇性に対して特異的に活動する、という皮質領域間によって異なる活動パターンが見られたことから、それぞれの領域が聴覚の馴化・脱馴化において異なる機能的役割をしていることが示された。また、これまで乳児期初期の前頭葉は未熟で機能的な活動をしていないと一般的に考えられてきたが、生後3ヶ月の乳児の前頭葉が機能的活動をしていたという今回得られた知見は、発達初期から様々な領域が相互作用することで脳の機能的組織化が進展するという、従来の発達観を覆す新しい脳機能発達モデルの構築が期待される。

り両側の前頭葉背側部が有意な活動の増加を示した(図1-16)。

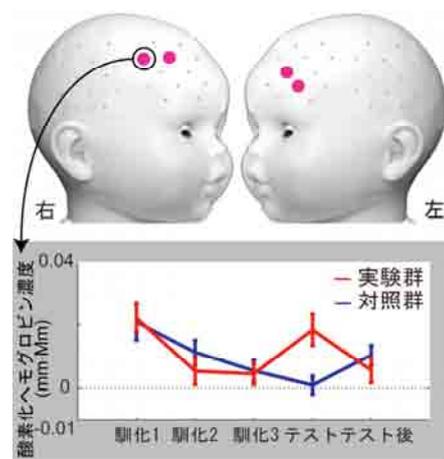


図 1-16 新奇性の検出に関わる部位

睡眠中の乳児の脳における聴覚イベントへの予期的活動

(Nakano, Homae, Watanabe, Taga: PLoS ONE 3, e3912, 2008)

乳児は生後3ヶ月ごろから、外界のイベント間の関係性を学習し、それに伴い予期的な反応を示すようになることが行動研究により報告されている。しかし、そのような学習やイベントの予期に関わる乳児期初期の神経メカニズムは明らかではなかった。これまで我々の研究チームは、乳児期初期の連合皮質領域が睡眠中にも関わらず聴覚刺激の弁別や新奇性の検出に関与していることを発見してきた。そこでこれらの知見に基づき、キュー(ビーブ音)が聴覚イベント(女性の音声)の到来を予告する場合、睡眠中の乳児の連合野を含む特定の領域においてイベントの提示前に予期的な賦活がみられるのではないかと仮説をたて、その検証を行った。

生後3ヶ月の乳児28名に2種類の短いビーブ音(400Hz・700Hz、1.75秒)をランダムに提示し、一方のビーブ音(CE)の後、3.25秒間の遅延期間において絵本を朗読している女性の音声(4.5秒)を提示したが、もう一方のビーブ音(CNE)の後は何も提示しなかった。25秒からなる試行を計16回繰り返して行い、遅延期間における脳活動を比較した。また、対照群として同月齢の乳児28名には1種類のビーブ音に続いて音声イベントの有無をランダムに生じさせることでイベントの到来を予測できない状況を設定し、そのときの脳活動も調べた。計測は多チャンネルNIRSを用いて、静睡眠時の乳児の左右両半球の前頭部から側頭部にかけての領域の64部位における酸素化ヘモグロビン濃度変化を調べた。また、学習に伴う脳活動の変化を明らかにするため、セッションを前期と後期過程に分けて比較した。

実験群の前期過程では、イベントを後に伴うキューに対して、もう一方のキューと比較して有意に前頭領域で賦活がみられた。後期過程では、同様のキューに対して、前頭領域に加えて側頭頭頂領域で顕著な賦活がみられた。一方、対照群では、前期・後期過程ともにキューに対して有意な賦活はみられなかった。

生後3ヶ月の乳児の睡眠時にイベントを予告するキューに対してのみ前頭と側頭頭頂領域で脳活動がみられたことから、時間的に離れたイベント間の関係性を潜在的に学習し、予測可能なイベントに対して事前に脳活動を高めていることが示唆される。更に、前頭と側頭頭頂領域間で異なる時間展開の賦活パターンを示していたことから、これらの領域が学習やイベントの予測などにおいて異なる関与の仕方をしていることが示唆される。睡眠時に聴覚イベントの時間的連合を潜在的に学習していたという今回得られた知見により、乳児期初期の睡眠時における脳の機能的活動が成人のそれとは異なる可能性も示唆される。

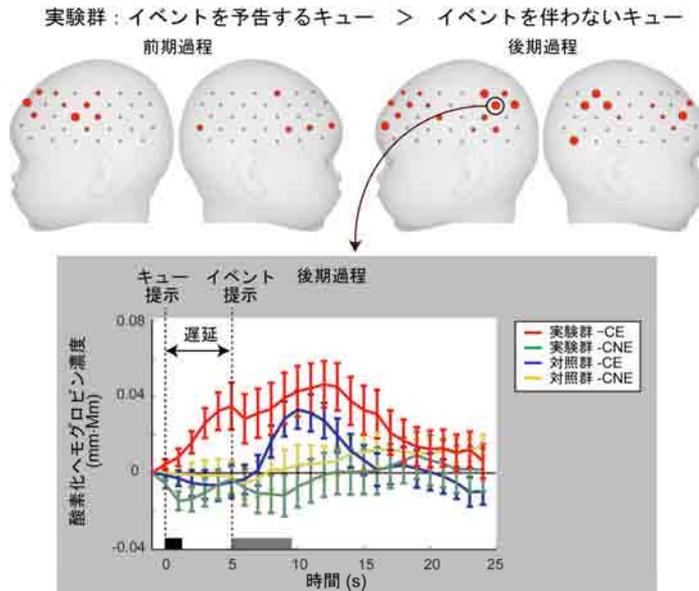


図 1-17 事象への予期的活動

(E) 環境との身体的相互作用を通じた学習

行為と環境変化の随伴性に関する学習の発達

(Watanabe & Taga: Infant Behavior and Development 29, 402-422, 2006)

生後数ヶ月の乳児であっても、自己を取り巻く環境と相互作用する様子を頻繁に見ることができると。たとえば仰向けになっているときにたまたま目の前にぶら下がっていたタオルやカーテンを引っ張る等が挙げられる。本研究では、環境との相互作用パターンが発達にともないどのように変化していくのか、また相互作用を通して学習した事象がどのように学習・記憶されているのか、という問題を生後 2、3、4 ヶ月の乳児を対象として検討した。モバイルパラダイムを用いて乳児の学習および記憶過程を記述した。仰臥位の乳児の上に玩具(モバイル)を配置した状況での四肢運動の計測(ベースライン、玩具は静止)に引き続き、乳児の四肢の一部と玩具をひもで連結し、乳児と玩具の動きが連動する状況で、四肢運動の変化を観察する。続いて、四肢部位と玩具の連結を外した際の四肢運動を計測する。この状況では乳児の身体運動が玩具の動きをもたらすことはないにも関わらず、ベースラインに比較した四肢運動の増加が観察された場合、乳児が先行学習を記憶していたと解釈することができる。



図1-18 モバイル課題

仰臥位の乳児の手首および足首にマーカーを装着し、周辺に配置した三次元動作解析システムにより、四肢運動を計測した(図1-18)。2 分間のベースライン計測に引き続き、乳児の腕と玩具をひもで連結し、6 分間の学習段階を設けた。続く直後テスト段階では、ひもを外し、四肢運動の様

子を観察した。さらに2分間の再学習段階を経た後、計測フィールドから離れた場所で5分間の無関連課題を実施した(異なる玩具で遊ぶ)。その後、計測フィールドに戻り、2分間の遅延テスト段階を遂行した。

研究に参加した150名の乳児のうち、課題を完遂した48名(各月齢16名ずつ)を解析の対象とした。個人ごとに、ベースライン、直後テスト、遅延テストの各段階(いずれも四肢と玩具は

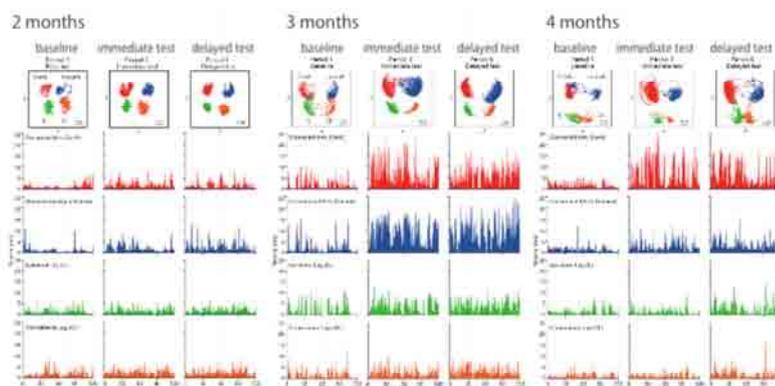


図1-19 月齢による学習される運動パターンの変化

連結していない状態)における乳児の四肢運動速度を算出した。図1-19は、各月齢の乳児の四肢運動パターン(軌跡および速度)を示している(赤:玩具と連結した腕、青:反側の腕、緑:同側の脚、橙:反側の脚)。グループ解析の結果、どの月齢においてもベースラインに比べて、学習後の直後および遅延テストにおける四肢運動の増加が確認された。さらに、運動パターンにおける月齢の違いが認められ、2ヶ月児では四肢全体、3ヶ月児では両腕、4ヶ月児では学習時に玩具と連結していた腕の活動性の上昇が観察された。このパターンは、無関連課題挿入後にも安定して観察された。

本研究で観察された外界との相互作用場面における四肢運動の発達的变化、すなわち「全身運動から特定の四肢(相互作用にもっとも効果的な役割を果たす四肢の一部)の運動へ」といった変化は、発達初期における乳児の学習や記憶が、より一般的(general)な関係性からより特定の(specific)な関係性へという方向性を持って発達していくことを示唆している。本研究は、発達初期の運動機能(およびその背景にある神経システム)の発達と認知機能(学習や記憶)の発達が動的に連関しながら、自己を取り巻く環境の理解を押し進めていることを示すものである。

乳児の身体運動における柔軟性：モバイルパラダイムにおける腕学習・脚学習の観察から
(Watanabe & Taga: Infant Behavior and Development 32, 72-90, 2009)

多大な情報に囲まれた日常生活の中で、我々は特定の関係性を見つけ出すことにより複雑な環境を理解すると同時に、別の場面では既学習の事象にとらわれることなく、状況の変化に柔軟に対応することが求められている。本研究では、生後3ヶ月の乳児が、自分の行為と環境の変化の関係性を学習した後、状況が変わった場合に、どのように新しい環境に対応していくのかという問題を、乳児の四肢運動を計測することにより検討した。

仰臥位の乳児の手首および足首にマーカーを装着し、周辺に配置した三次元動作解析システムにより、乳児の四肢運動を計測した。本研究で採用したモバイルパラダイムでは、乳児の腕もしくは脚と玩具(モバイル)をひもでつなぎ、腕や脚を動かすと玩具が動いて鈴の音が鳴るといった仕組みの玩具を用い、乳児の学習の様子を追跡した(図1-20)。ベースライン段階の運動計測に引き続き、玩具を直接操作できる身体部位の相違による運動パターン

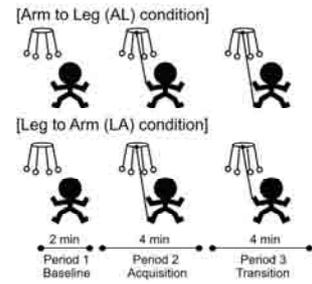


図1-20 手/足学習

特性を検討するため、乳児を2群に配置した。Arm to Leg 群(以下 AL 群)の乳児においては、学習段階で腕と玩具をひもで連結し、続く転移段階で腕からひもを外して脚につけ替えた。一方 Leg to Arm 群(以下 LA 群)の乳児においては、学習段階で脚と玩具をひもで連結し、続く転移段階で脚からひもを外して腕につけ替えた。

研究に参加した213名の乳児のうち、課題を完遂した54名を解析の対象とした。各段階における乳児の四肢運動速度を算出し、ベースライン比を指標として運動パターンの変化を記述した(図1-21)。それぞれの円は乳児の腕および脚に対応しており、濃淡の程度が強くなるほど(数値が高いほど)、四肢運動が速いことを示している(各段階で玩具と連結していた四肢部位を矢印にて示してある)。学習段階において、腕学習では腕の運動に特化した活動性の上昇が観察されたのに対して、脚学習では脚だけではなくて四肢全体の運動が活発になる様子が観察された。さらに、異なる四肢部位にひもをつけ替えた転移段階において、AL 群では環境の変化にあわせて、以前学習した運動パターンをすぐに変更(腕の運動を抑制)する様子が観察されたのに対して、LA 群ではひもを腕につけ替えても、四肢全体による運動の継続が見られ、脚の運動の低下は観察されなかった。ただし、LA 群においても転移段階における腕の運動の増加が観察され、以前の運動パターンを残しながらも、同時に新しい運動パターンを産出する様子が示された。

同じ外界の変化(モバイルの動かし方)を学習する場合であっても、腕で学習する場合と脚で学習する場合で、四肢運動パターンが異なることが明らかになった。本研究は、ヒトの乳児が自己を取り巻く環境と関わりの中で、可能な身体運動を駆使しながら関係性を見だし学習していくこと、そして状況

が変化した場合には、柔軟に行為を変化させていくことを、具体

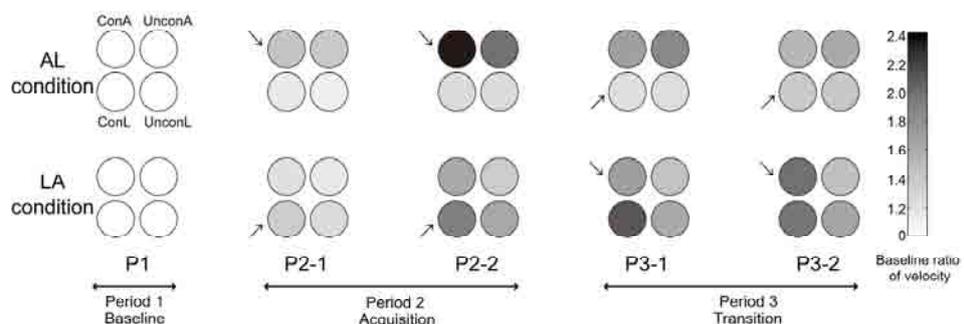


図1-21 学習条件による運動パターンの変化の違い

的なデータとして示したものと位置づけられる。生後 3 ヶ月の時期は、行動を制御する神経システムが大きく変化する時期であると考えられる。したがって、本研究は、腕運動と脚運動がそれぞれ別のシステムで制御されている可能性に関して問題提起するものであり、乳児の行為と神経発達の解明への発展が期待される。

モバイル学習における遊びと観察の発達

(渡辺ら 準備中)

本プロジェクトでこれまでにこなってきた乳児の身体運動と認知過程に関する検討において、生後数ヶ月の乳児が環境との相互作用の中で自己の身体を有効な学習のツールとし、柔軟に環境を探索する様子が観察された。本研究では、乳児が身体運動を通して環境に巧みに適応する過程に関して、知覚的注意との関連性をふまえて議論を拡張することを試みた。これまで、生後 2、3 ヶ月の乳児は、環境を変化させる(たとえば玩具を動かす)ために身体運動の活動性を高めることが明らかになってきたが、本研究では、自己の身体運動と環境の変化が無関連な状況における身体運動がどのような様相を示すのかという問題に関して、「他者が動かしている玩具を観察する」条件下での四肢運動を観察した。

仰臥位の乳児の手首にマーカーを装着し、三次元動作解析システムにより乳児の四肢運動を計測した。ベースライン段階における 2 分間の運動計測に引き続き、第 2 段階(6 分間)における玩具の操作に関して乳児を 2 群に配置した。Playing 群の乳児においては、腕と玩具をひもで連結した状況で、一方 Observation 群の乳児においては、乳児がスタッフによって動かされる玩具を注視している状況で(スタッフは乳児からは見えない場所にて操作)、それぞれ四肢運動の様子を観察した。

研究に参加した 173 名の 2 ヶ月児および 190 名の 3 ヶ月児のうち、各月齢群において課題を完遂した 64 名および 96 名を、それぞれ解析の対象とし、乳児の四肢

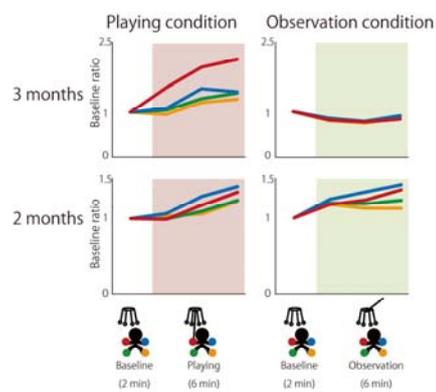


図1-22 遊びと観察の発達

運動速度のベースライン比を算出した。3ヶ月児(図1-22上段)では、Playing 群において玩具と連結した腕(赤線)に特化した活動性の上昇が認められたのに対して、Observation 群においては四肢運動の増加が見られなかった。また、6 分間の計測期間を通して、ベースラインにおける腕の運動速度の中央値を下回る時間帯の頻度を検討した結果(図1-23)、Playing 群では、活動性の低い時間帯が有意に減少した(白棒)のに対して、Observation 群では、活動性の低い時間帯が有意

増加した(黒棒)ことが明らかになった。このように、3ヶ月児においては、Playing 群で運動の増加が、一方 Observation 群 では運動の抑制が観察された。しかしながら、2ヶ月児では、条件による運動パターンの相違が観察されず、いずれの群においても四肢運動の増加が観察された(図1-2 2下段)。

生後3ヶ月の乳児において観察された条件間の相違、すなわち自己の身体運動と玩具の運動が連動している状況での活動性の増加と、それらが無関連な状況での活動性の抑制は、この月齢の乳児が、状況にあわせて自己の身体運動を自在に制御する機能を獲得していることを示唆している。また、生後2ヶ月の乳児では身体運動の抑制が観察されなかったことから、この制御機能は、生後2ヶ月から3ヶ月の間に発達すると考えられる。四肢の活発な運動は、胎児期から乳児期初期

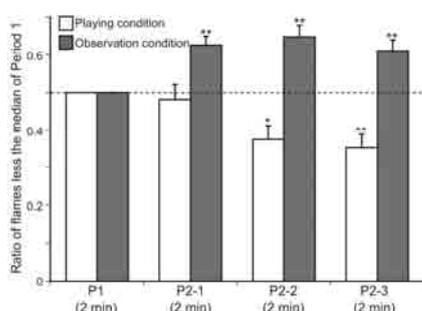


図1-23 3ヶ月児の遊びと観察の分化

にかけて見られ、その傾向は生後3ヶ月以降に徐々に消失することが報告されている。活動性だけに依存していた初期の環境探索手段は、抑制機能の発達にともない「活動」と「抑制」の選択可能性を獲得することにより、認知資源の知覚的注意への配分を増加させる等、より豊富なものへと質的变化を遂げると考えられる。

離散運動学習中の皮質活動の低下

(Ikegami & Taga: Exp. Brain Res. 191, 221-236, 2008)

ヒトの運動学習過程における脳活動の変化は盛んに調べられてきたが、その脳内機序は未だ明らかになっていない。近年の行動学的研究(e.g. Donchin et al., J. Neurosci. 2003)によって、学習中の脳内機序は1回ごとの運動によって体系的に変化することが報告されている。これらの行動学的研究ではリーチング運動などの離散運動の学習を主に研究対象としてきた。一方、これまでの脳イメージング研究では、タッピング運動などの周期運動や系列運動課題を用いて複数回の運動の効果を反映した脳活動を計測しており、学習過程における離散運動一回ごとの脳活動を測定した研究は殆ど行われていない。そこで、本研究では、離散運動課題一回あたりの脳活動を multi-channel near-infrared spectroscopy (NIRS)によって、運動を3次元モーションキャプチャーシステムによって同時に測定することによって、学習過程における、脳活動と運動の変化の関係を調べた。

運動課題として、右上肢のみで行うけん玉課題(大皿乗せ)を用いた。14人の被験者が、椅子に座って、けん玉技課題を90回行った。けん玉課題はボールを上にする運動と、そのボールを皿で受ける2つの連続した動作から構成され、多関節運動と視覚運動の協調が必要な多関節離散

運動課題である。NIRS によって 1 回あたりの運動に対する脳活動 ([oxy-Hb]と[deoxy-Hb])を左右の運動感覚野において計測・解析した。モーションキャプチャーシステムによって右上肢の4部位(肩、肘、手首、手)とボールの位置データを測定し、1 試行ごとの運動学的、運動力学的な運動を解析した。

被験者は、試行が進むにつれて試行成功率を有意に増加させ、課題を学習した。けん玉課題 1 試行に対する事象関連の有意な脳活動が、運動に用いた右上肢の対側半球である左感覚運動野において観察された。1 試行ごとの脳活動の大きさは試行の成否に関わらず、学習が進むにつれて減少した(図1-24)。一方、学習過程の運動解析によって、ボールを上げる時に上肢が発揮する筋トルクが試行の成否に関わらず有意に減少し、ボールを受ける時の動作パターンのばらつきが主に失敗試行において有意に減少することが示された。さらに、学習過程における感覚運動野の活動の減少は、関節トルクの減少と有意な正の相関関係を示した(図1-25)。

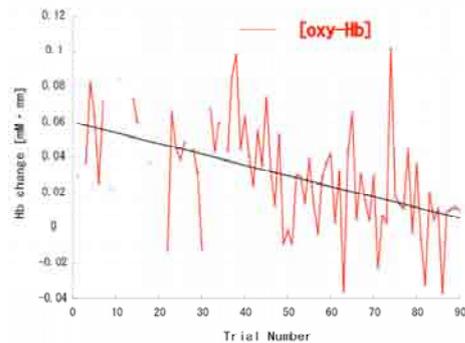


図1-24 1試行あたりの脳活動の変化

本研究では、多関節離散運動課題の学習過程における運動の変化と、1 回の運動毎に計測した脳活動の変化の対応関係を3次元モーションキャプチャーシステムと脳機能計測の同時測定という方法を用いて示した。脳活動の変化が、運動パターンのばらつきの変化ではなく、筋トルクと正の相関を示したことから、本研究で観察された皮質活動の減少は、多関節離散運動学習過程における運動指令の変化を反映していることが示唆された。

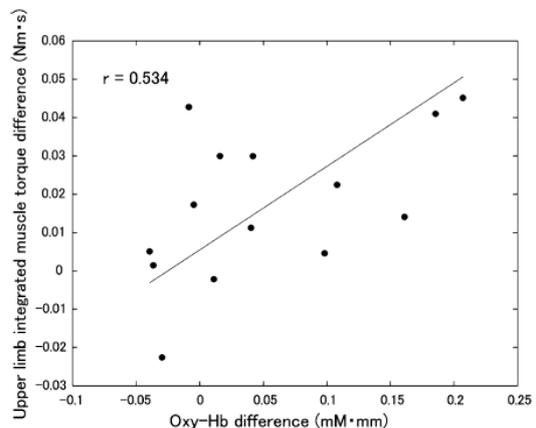


図 1-25 脳活動変化と筋トルク変化の相関

乳児における外界知覚のための基準座標系

(Kushiro, Taga, Watanabe: Exp. Brain Res. 183, 523-529, 2007)

乳児の視覚系と前庭系は、乳児期初期から機能していると考えられている。しかし、まだ自分でおすわりのできない乳児が、母親によって姿勢を変えられたときに(例えば、寝ている姿勢と、座っ

た姿勢のような変化があったときに)、変動する世界を網膜座標系(自己中心座標系)で知覚しているのか、環境座標系(他者中心座標系)で知覚しているのか、よくわかっていない。そこで本研究では、視覚刺激の新奇性の弁別を調べるための馴化脱馴化の手続きの間に、乳児が固定されている椅子を回転させることで、姿勢の変化を与えるという新しい実験手法を導入し、この問題を調べた。

生後3-4ヶ月の乳児38人を対象として研究を行った。乳児はまず、右側を下にして横になった姿勢で、ディスプレイ上にアニメーションのキャラクターが舞台の上を左右に歩く動画を呈示した。画面への注視の有無をリアルタイムで評定し、注視時間の減少が馴化の基準に達したところで、半数の乳児に対しては、椅子を回

転して真直ぐに起きた姿勢にし(A群)、他の半数の乳児に対しては、椅子を回転して起きた状態にしてからすぐにもとの寝た姿勢に戻した(B群)。その後、ディスプレイ上に、もとの映像とおなじものと、90度回転した映像とを交互に呈示し、それぞれの

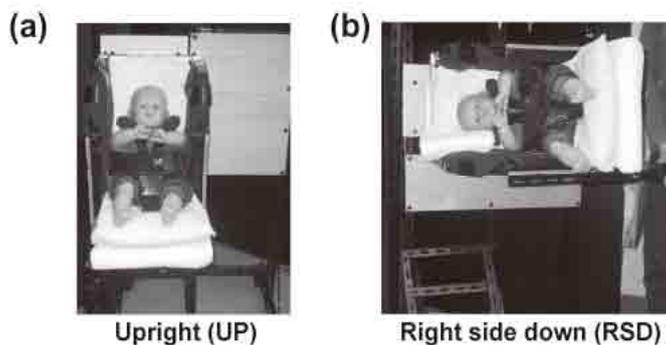


図 1-26 乳児の姿勢の操作

刺激への注視時間を測定した。A群では、姿勢が90度変わったので、馴化期に見ていたのと同じ映像が、網膜座標系では新奇な刺激となり、90度回転した映像は環境座標系では新奇な刺激となるので、長く注視した方の座標系が、優先して使われたと推測できる。ただし、新奇なものを長く注視するか、慣れたものを長く注視するかを同じ刺激でチェックするために、馴化期とテスト期で姿勢が変わらないB群での比較を行った。途中で機嫌が悪くなって研究を中止した乳児のデータを除き、それぞれの群について10人ずつのデータを解析した。

A群でもB群でも、網膜座標系で新奇な映像を長く注視することがわかった(図1-27)。この結果は、3-4ヶ月の乳児では、急激に姿勢を変えられて、基準座標系に不整合が生じた場合に、外界の知覚はより網膜座標系に頼って行われることを示唆している。

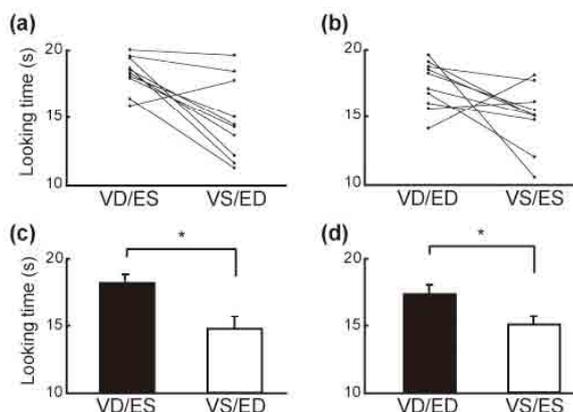


図1-27 注視時間の違い

曖昧仮現運動画像から知覚される視覚的運動への歩行による影響

(Yabe & Taga: Exp. Brain Res. 191, 487-494, 2008)

仮現運動画像からの運動方向知覚には身体運動も含むさまざまな要因で定まることが知られている。我々は、トレッドミル上で足元に提示された仮現運動画像は、歩行中のほうがより頻繁に上から下へ（つまり通常の歩行時に見える地面と同様に前から後ろへ）の運動として見えるのではないかという仮説に基づき実験を行った。

トレッドミル上のナイーブな観察者の足元に水平の sinusoidal grating による仮現運動画像を提示し、「上へ」・「下へ」の2択で回答を得た。画像は上への運動が見えやすくなるよう物理的なバイアスをかけたものから下へのバイアスをかけたものまで合計 11 種類あり、各画像は 1 条件の中で 10 回繰り返される。これを立位条件下・歩行条件下で行い、2 条件での PSE (Point of Subjective Equality) を求め比較した。

刺激画像にかけられた物理バイアスを横軸に、「下へ」と回答された割合を縦軸に、全員分の結果をまとめたものを図1-28A に示す。実験参加者が「下へ」と回答した確率は、歩行条件では 48.4% (SD=9.2)、立位条件では 44.7% (SD=9.6) であり、条件間で有意差がみられた (two tailed paired $t(21) = 2.29, p < 0.05$)。さらに PSE を比較したところ、歩行条件での PSE (181.1° , SD=6.8) は立位条件での PSE (184.1° , SD=6.6) より有意に小さかった (two tailed paired $t(21) = 2.26, p < 0.05$)。図1-28B に全員分の PSE を示す。歩行条件下では立位条件下より有意に下向き運動が見えやすかったことが確認された。

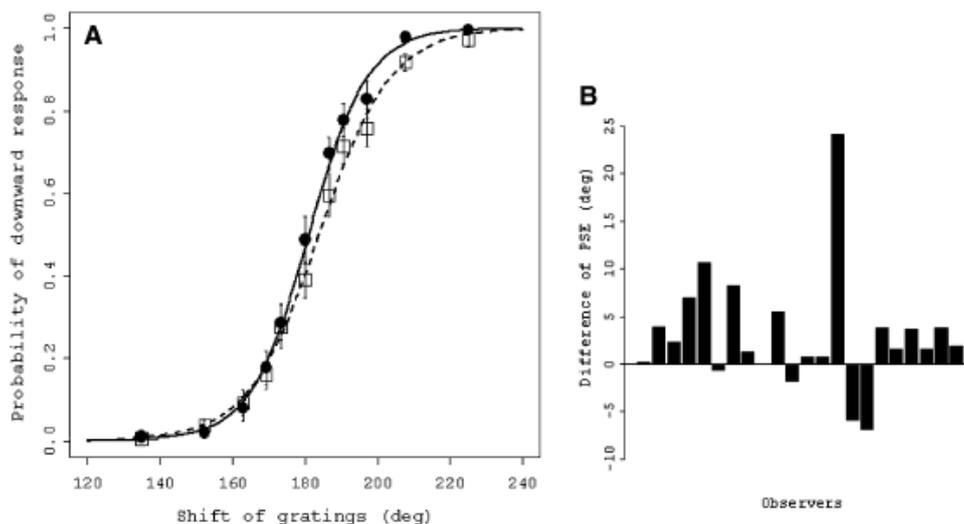


図1-28 立位／歩行の違いによる錯視の見えやすい方向性の違い

通常の歩行で足元の地面の視覚的流動は概ね視野の上から下へ向かう。我々は、トレッドミル歩行によって普段の歩行が示すように歩行中に画像が下向きに知覚されやすくなったと考える。運動

と知覚との間には強固な連関があり、その連関に沿って何らかの補完的が行われている可能性がある。

(F) 乳児における睡眠時の脳活動

未熟児、新生児、乳児における睡眠時の大脳皮質の自発的活動

(多賀ら 準備中)

乳児の静睡眠時に、脳血液の酸素化状態は自発的に変動していることが、近赤外光トポグラフィによる計測で明らかになっている (Taga et al. 2000)。この変動は脳の自発的な活動を反映していると考えられ、その時空間パターンの特徴から、脳の機能的なネットワークを推定することも期待される。最近、fMRI を用いた研究で、麻酔下の未熟児の脳の BOLD 信号の解析から、機能的なネットワーク構造の存在が示されている (Fransson et al. 2007)。本研究は、脳血液の酸素化状態の自発的なゆらぎの発達過的な変化から、大脳皮質の機能発達を調べることを目的とする。

次の3つのグループの乳児を対象とした。

- (1) 満期出生の新生児。東京女子医大で出生した51人。出生時の在胎週数：37～42週、出生時体重：2254～4108グラム、計測時の在胎週数：38～42週。
- (2) 満期出生の2～5ヶ月齢児。東京大学大学院教育学研究科での研究に協力した37人。出生時の在胎週数：38～41週、出生時体重：2200～3802グラム、計測時在胎週数：50～71週。
- (3) 早産またはリスク産で、在胎週数が40週前後の児。葛飾赤十字産院のNICUに入院中の61人。出生時の在胎週数：28～41週、出生時体重：584～3502グラム、計測時在胎週数：35週～44週、計測時体重：1534～3434グラム。

静睡眠時に、近赤外光トポグラフィを用いて、後頭葉と前頭葉をそれぞれ12チャンネル、計24チャンネルで計測した。安定した計測ができなかった場合を除き、グループ1では26人、グループ3では28人のデータを解析に用いた。グループ2では、他の研究に協力した群の中から、睡眠時の計測が可能であった児37人を抽出し解析に用いた。まず、それぞれのチャンネルの時系列をヒルベルト変換して瞬時位相を求め、すべてのチャンネルのペアに対して位相差の瞬時値を計算した。そのヒストグラムから、エントロピーに基づいた位相同期指標を求めた。さらに、前頭葉と後頭葉との間のチャンネルどうしの位相同期指標の平均値を、後頭葉内でのチャンネルどうしの位相同期指標の平均値で割ったものを求め、脳の領域間の活動の同期性と領域内の活動の同期性とを比較した。

グループ1では、同期性の比が1前後の値をとるのに対して、グループ2では、0.6前後の値をとるものが多かった。このことは、新生児では領域内および領域間での同期性に差がなく、脳全体で同期する傾向を持っているが、生後2ヶ月以降では、前頭葉と後頭葉が独立に活動するようになることを示している。一方、グループ3では、0.6前後の比を持つものが多かった。したがって、グループ1と3とでは、在胎週数が同レベルであるにも関わらず、差異が見られたことになる。

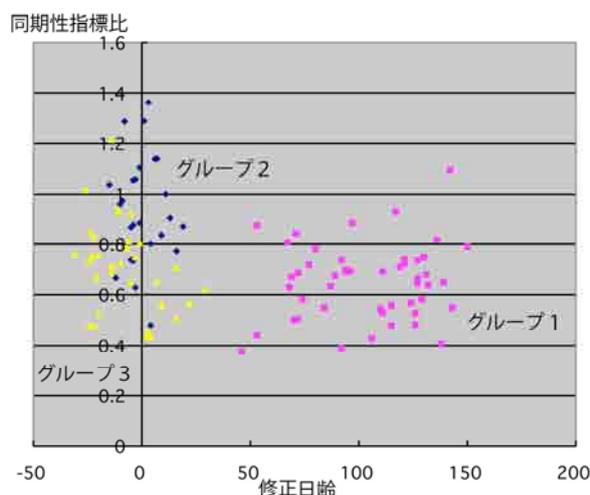


図1-29 月齢による自発活動の同期性の変化

満期出生児のデータから推察されるのは、発達にともなって、脳の活動の領域間での同期性が強い状態から弱い状態へと変化する傾向があるということ

である。早産またはリスク児に、それとは異なる傾向が見られたが、影響を与える要因をさらに詳しく分析する必要がある。また、前頭葉と後頭葉だけでなく、脳の他の領域や左右半球間での同期性等について、多チャンネル化した計測で詳しく調べる必要がある。

(2) 研究成果の今後期待される効果

本研究ですでに実施した研究のうち、論文の出版にまでこぎつけたものは半分以下である。投稿中、投稿準備中、データ解析中のものが多数あるので、順次発表していく予定である。

本研究では、特に、生後3ヶ月の時点で、知覚や認知に関わる大脳皮質の機能分化が見られることが明らかになった。これまで行動計測のみに頼らざるを得なかった乳児研究において、新たな研究領域を拓いたことに貢献したと考えられる。特に、言語の知覚に関しては、これまで間接的な行動指標を用いて研究されてきたが、脳活動の違いによって、言語音のどんな特徴が処理されているかがわかるようになってきた。

また、乳児期初期の学習の問題に取り組んだ結果、積極的に環境と相互作用するような場面でも、睡眠中のような場面でも、学習プロセスが進行していることが明らかになった。近年の発達研究は、初期の生得的な行動を見いだすことに興味が集まるあまり、実時間での行動が、学習をともないながら変化していくという動的過程を十分に見ていない傾向がある。動的システム論などを導入して、発達現象の動的側面を見ていくという流れもあるが、あまり広く浸透していない。

我々の研究は、乳児の脳活動というこれまでに得られなかった次元の情報をふくめて、知覚や学

習の動的な複雑さの問題に取り組んでいくための最初の一步を踏み出したと考えられる。

3.2 東京女子医大小西グループ

(1)研究実施内容及び成果

(A) 知覚に関連する大脳皮質の機能分化

新生児・乳児の哺乳中の脳活動計測

(Hasegawa et al. submitted)

生後1ヶ月児が、くわえていたおしゃぶりと形の違うおしゃぶりを見分けることができるという報告がある。また、早期に失明した成人は、点字を読む際に脳の視覚領域を使うことが報告されている。これらのことから、ヒト大脳の感覚領域において、生後の初期には多くの領域とのネットワークが残されていることが考えられる。本計測では、乳児や新生児が触覚を働かせる機会として哺乳場面をとりあげ、哺乳中に脳活動がどのように変化するかを検討した。

新生児と生後1ヶ月齢の乳児に近赤外分光分析法による脳活動計測を実施した。日立メディコ製 ETG-100 を用い、照射-受光プローブ間隔 2cm, 3×3マトリクス配置の乳児計測用アタッチメントを付けた光ファイバー2組で計測を行った。計測部位は新生児、乳児ともに、後頭部と左側頭・頭頂部、または前頭部と右側頭・頭頂部とし、前者を A 群、後者を B 群として計測を行った。新生児・・・産院入院中の低出生体重児で、退院準備として経口哺乳が開始できた児、53名を対象とした。計測時の修正週数は35週6日～43週4日、体重は 1,756～2,974g であった。乳児・・・1ヶ月健診を受け、神経学的に異常がみられ

なかった児、32名を対象とした。計測時の日齢は27日～46日、2回計測を行った児がいるので計測回数としては45回計測を行った。いずれのグループでも被験児が安静状態になるのを待ち、母乳もしくは人工乳を満たした哺乳瓶から閉眼で哺乳を行っている最中の脳活動を計測した。哺乳の開始、終了のタイミングは、乳児では計

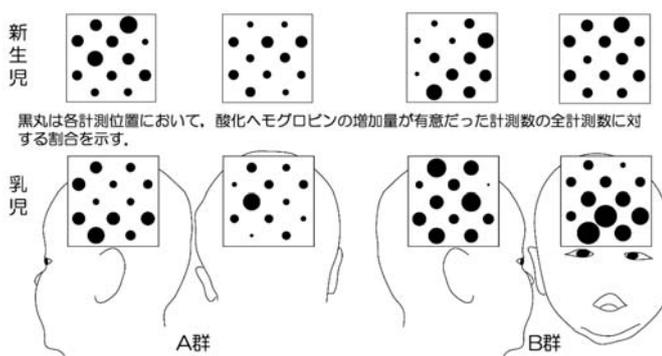


図2-1 新生児、乳児における哺乳中の酸化ヘモグロビンの増加部位

測者の観察で、新生児では計測者の観察と顎の動きをモニターしたものとをあわせて判断した。1回の計測の中では哺乳開始の5秒前から哺乳開始の10秒後までの計15秒間を1ブロックとした。

ただし、哺乳開始前に10秒以上の休憩があり、かつ哺乳開始から10秒以上連続で哺乳が行われていたブロックを解析の対象とし、この条件を満たすブロックが5ブロック未満の計測は解析の対象から除外した。解析では Oxy-Hb 値について、有意差の検討を行った。

条件を満たした計測は、新生児計測で A 群15計測、B 群15計測、乳児計測で A 群16計測 B 群13計測あった。そのうち、Oxy-Hb 値の有意な上昇がみられたものは、新生児 A 群では後頭、左側頭両部位で上昇がみられたものが12計測、後頭のみもしくは左側頭のみで上昇がみられたものがそれぞれ1計測ずつ、両部位で上昇がみられなかったものが1計測であった。新生児 B 群では前頭、右側頭両部位で上昇がみられたものが14計測、両部位で上昇がみられなかったものが1計測であった。乳児 A 群では後頭、左側頭両部位で上昇がみられたものが6計測、後頭のみで上昇がみられたものが4計測、左側頭のみで上昇がみられたものが6計測あった。乳児 B 群では前頭、右側頭両部位で上昇がみられたものが9計測、右側頭のみで上昇がみられたものが1計測、両部位で上昇がみられなかったものが3計測あった。

新生児、乳児が哺乳をしている際に、側頭領域の運動領域や体性感覚領域だけではなく、前頭葉や後頭葉（視覚領域）が関与している可能性が示された。これは乳児期の脳では運動や体部位に関する感覚情報が、他の領域にも投射されている可能性を示唆するものである。

成人における吸啜中の皮質血流反応の変化

(Otobe, Hasegawa, Go, Konishi: Human Brain Mapping, Italy, 2006 で発表)

吸啜という行動は、超音波画像診断によって明らかなように胎児の段階からみられ、そして高齢者においてもみられる生涯発達において共通な行動の1つである。本研究は、前項の新生児・乳児による実験と関連して、成人が吸啜関連行動を行ったときの皮質活動を検討した。

実験1:哺乳瓶を用いた吸啜による成人の皮質活動

前項の新生児・乳児の結果は、乳児独特の皮質反応であるかどうかを検討するため、本実験では、成人における皮質活動が吸啜によってどのように変化するかを検討した。

21～52歳の成人14名に光トポグラフィ(日立メディコ製 ETG-7000)による脳活動計測を行った。哺乳瓶から10秒間日本茶を吸啜して飲む課題を合計10試行実施し、各試行ごとに15秒のインターバルを挿入した。

新生児・乳児同様、側頭葉だけでなく前頭葉・後頭葉も含めた広い範囲で酸素ヘモグロビン (OxyHb)濃度が上昇した。

実験2:成人における吸啜行動に関連した皮質活動

実験1の結果は、吸啜に関連する脳の酸素代謝が新生児と成人で大きく異なることを示唆す

る。しかしながら、哺乳瓶から液体を飲む際の嚥下等が全体的な脳血流状態の変化を引き起こしたのかもしれない。本実験では、哺乳瓶に変えておしゃぶりを使い、吸う・舐めるという行動に関連した皮質反応を計測した。

おしゃぶりを使い、おしゃぶりを吸う、舐める、そのまま息を止めるというタスク(各 10 秒)を各 10 試行ずつ行った。試行間に挿入されたインターバルは 30 秒であった。それ以外は実験1と同様であった。

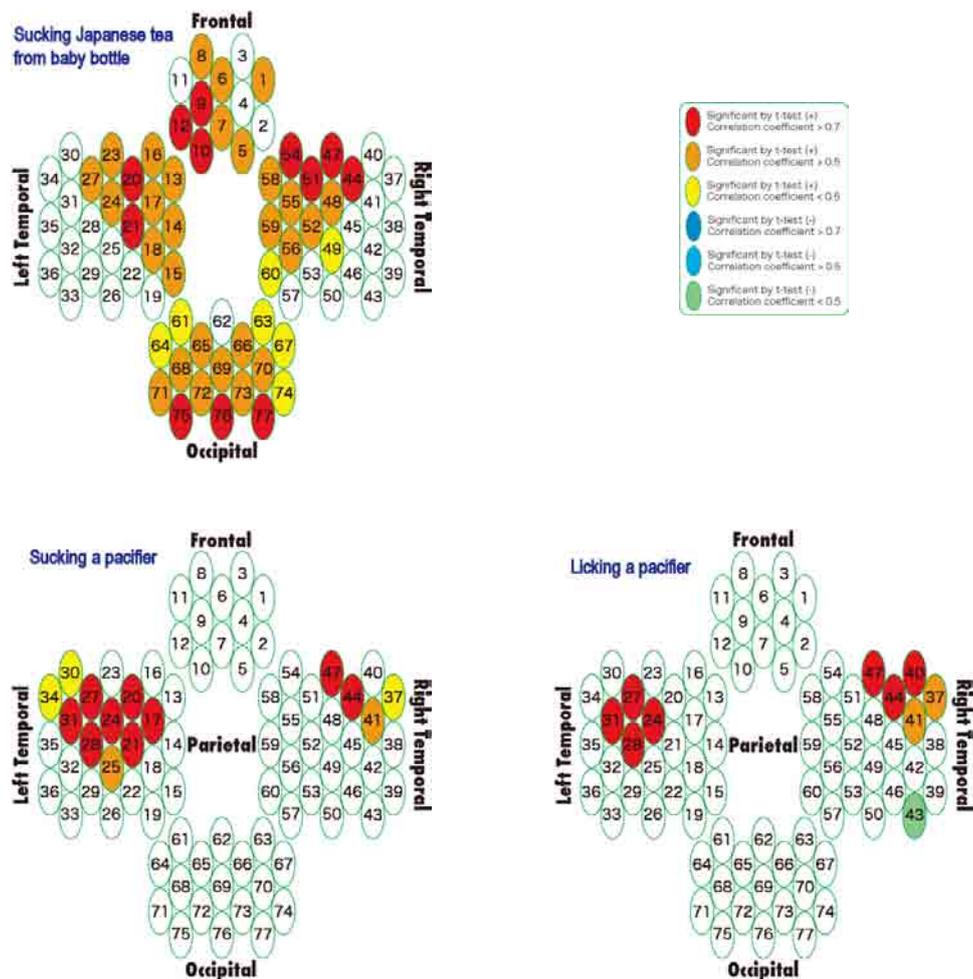


図2-2 成人における吸啜に関連した応答

おしゃぶりを吸う・なめるタスクでは、酸素化ヘモグロビン濃度の上昇が両側頭葉の感覚運動野近傍のみに限局された。また、息を止めることによって、両側下部の OxyHb 濃度はむしろ減少したため、吸う・なめるというタスクにおいてそのときの呼吸状態が影響した可能性は高くないと考えられる。

上記2つの実験結果において、哺乳吸啜中の皮質活動は成人と新生児で類似点が見られること、

成人において嚙下等の活動を取り除くと前頭・後頭の活動がみられないことが確認された。以上より、吸う・舐めるといった口腔内の感覚に関連する行動には両側の側頭葉が関連していることが示唆される。これが新生児・乳児でも同様かどうか、検討が待たれる。

睡眠中の新生児における触刺激に対する皮質反応

(乙部、保前ら 準備中)

新生児は1日の大半を睡眠して過ごしている。しかしながら、新生児は睡眠中であっても外界からの様々な情報を処理していることがわかってきている(e.g. Pena et al., 2003)。また、Bartocci et al.(2006)は、腕に対する触刺激と静脈穿刺の痛みにより、早期産児の側頭葉の両側および頭頂葉において脳活動が生じることを報告した。このことは、胎児の段階で触刺激に対する神経発達が始まっていることを示唆している。本研究では、満期産の新生児において、自然な睡眠中の皮質活動を計測することにより、その触刺激に対する神経発達を検討することを目的とした。

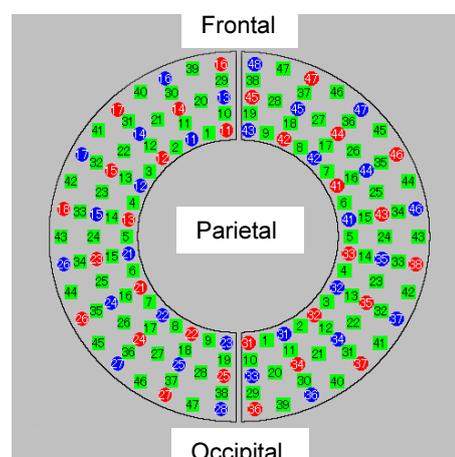


図2-3 94チャンネルプローブ

生後6日以内の新生児 54 名に対し、指によって両頬を刺激している状態の皮質活動を光トポグラフィ(日立メディコ製 ETG-7000、94 チャンネル(図2-3))を用いて計測した。およそ 4Hz の速度で 5秒間にわたって左右どちらかの頬を試行ごとにランダムに選択して指で刺激した。左右の頬についてそれぞれ 12 試行ずつ、合計 24 試行実施した。各試行の間に平均 20 秒間のインターバルを挿入した。

実験の結果、皮質の広い範囲において酸素ヘモグロビン(OxyHb)濃度の上昇がみられ、特に運動連合野、一次体性感覚野、体性感覚連合野のそれぞれ近傍において強い反応がみられた(図2-4)。

本実験の結果により、正常満期産の新生児の皮質上において、触覚刺激に対する一定の機能局在が存在することが示唆された。また、Bartocci(2006)では運動連合野は計測対象ではなかったが、体性刺激に対する運動連合野付近の活動もみられた。以上のことから、生後間もない新生児は触覚刺激に対する反応として皮質レベルでの処理を行っている可能性があると考えられる。

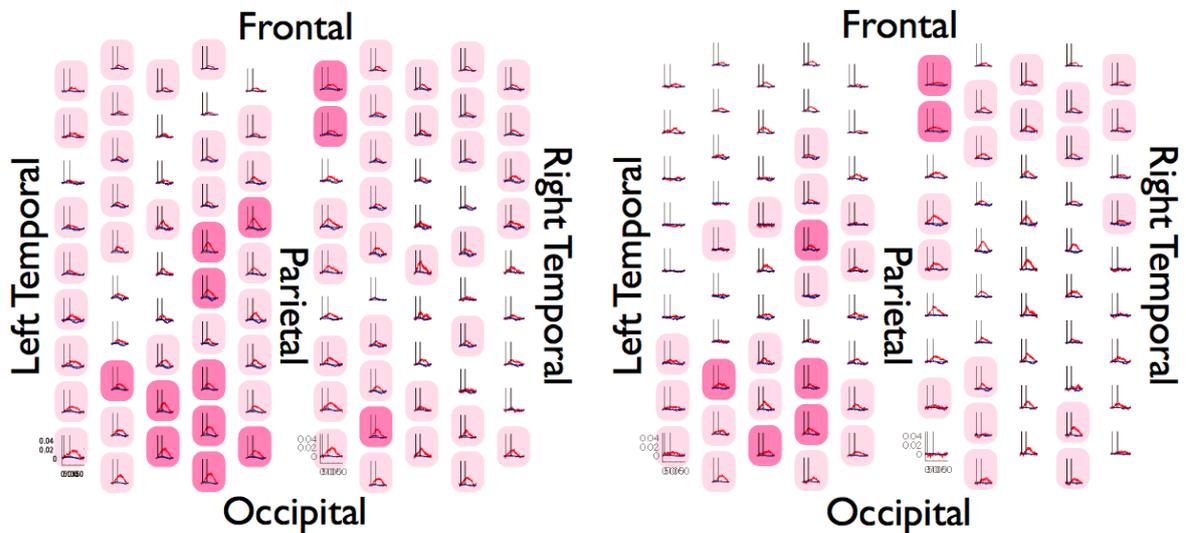


図2-4 触刺激に関連した活動部位

左頬(左図)および右頬(右図)を刺激した場合の各チャンネルにおける OxyHb 濃度の変化. 薄いピンクで示されたものは False Discovery Rate によって, 濃いピンクで示されたものは Bonferroni による修正によって, それぞれ有意と判定されたチャンネルである. 後者ではより強い反応が見られたといえる.

(B) 言語発達の脳内機構

新生児における音声の抑揚情報処理に関わる大脳皮質領域の同定

(保前ら 準備中)

3ヶ月児、6ヶ月児、10ヶ月児を対象として行ってきた東大多賀チームの研究によって、乳児期初期から抑揚情報処理に関わる大脳皮質領域があり、右半球の側頭頭頂領域が共通して関わっていることを示してきた。抑揚情報に対する応答は発達初期から見られるのか、また、領域依存的な活動パターンはどの時期から見られるのか、ということを明らかにするために本研究では、生後1週間以内の新生児を対象として、音声の抑揚情報に対する皮質活動を計測することを目的とする。

ボランティアでご協力いただいた新生児(生後1日から6日)を対象として、94チャンネルの近赤外光トポグラフィー(日立メディコ社製)を用いた脳機能計測を行った。新生児の計測に向けて、軽量化した計測用インターフェース(プローブ)を作成し、頭周一周を計測領域とした。計測に先立って、保護者に研究の目的、方法を説明し、協力の同意を得た。また、この研究は東京女子医科大学倫理委員会の承認を得て行った。音声刺激として Homae ら(2006)と同じ音声を用い、普通の声(Normal condition)と基本周波数を一定にすることで抑揚情報をなくした平板な声(Flattened condition)をスピーカーから提示した。新生児が自然睡眠の状態にある時に、各条件6試行ずつを含めた12試行からなる系列を、様子を見ながら2回行った。研究の参加にご同意いただいた82名

のうち、睡眠状態が安定していて、信号ノイズ比の高い28名のデータを解析に用いた。

最初に、新生児において、音声の提示に伴って酸素化ヘモグロビン信号が変化することを確認した。酸素化ヘモグロビン信号の平均的な時間変化は3ヶ月児と同様であり、刺激の提示に遅れて上昇したが、計測部位によっては増加のピークに達する時間が3ヶ月児と比べてやや遅くなるという傾向が見られた。次に音声を提示したときに活動を示す皮質領域を調べ、その結果、どちらの音声に対しても左右両半球で活動が見られることを明らかにした。信号の変化が見られる部位は側頭から側頭頭頂領域にかけてと、前頭葉に限られていた。この左右両側の側頭葉で音声提示に対する信号変化が見られるというパターンは他の月齢群と共通しており、生後早い段階から聴覚入力に対する皮質応答が見られることが明らかとなった。その一方で、後頭葉では酸素化ヘモグロビン信号の変化はほとんど見られず、静睡眠時の3ヶ月児、6ヶ月児に見られるような後頭葉に広がるパターンとは異なっていた。この新生児における結果は、他の月齢群、成人に見られる音声提示に対する後頭葉の信号変化を検討する上で、1つの手がかりを与えるものである。

次に Normal condition において Flattened condition に対してよりも大きな活動を示す領域を2条件間の直接比較をすることで検討した。94の計測チャンネル間における多重比較を考慮した閾値を用いると、統計的に有意な差を示すチャンネルはなかったが、右半球の側頭頭頂領域では5%もしくは1%水準での差を示すチャンネルが複数隣り合って存在することが明らかになった。この水準においても左半球の側頭頭頂領域では差異は認められず、左右半球間で傾向に違いが見られた。この右半球の側頭頭頂領域は3ヶ月児、6ヶ月児、10ヶ月児において音声の抑揚情報処理に関わると考えられる領域を含んで広がっており、抑揚情報に対する応答は新生児期から見られる傾向にあることが明らかになった。

本研究の結果は以下の三点にまとめられる。1) 音声刺激に対して新生児の左右両半球の側頭葉で事象関連の酸素化ヘモグロビン信号の変化が見られるということ、2) 抑揚情報に対して、半球間で応答パターンが異なり、右半球側頭頭頂領域と抑揚情報処理の関係が示唆されるということ、3) 右半球の側頭領域と側頭頭頂領域という近い領域において、活動パターンに差異がみられるということである。頭周一周という広い領域を計測している研究は、新生児についてはこれまでにほとんど例がなく、側頭領域に見られる信号変化がどれくらいの範囲にわたって観測されるのか、また逆に、活動パターンにどれだけの領域依存性がみられるのかを報告するのは初めてである。領域依存の活動が見られるということが、大脳皮質の形成とどのような関係にあるのかを明らかにするのは今後の課題であり、音声を含めた様々な情報に対する活動性と共に詳細に検討する必要がある。

(C) 乳児における知覚学習

乳児における予測的眼球運動パターンの変化的変化

(Otohe, Kato, Hasegawa, Konishi: European Conference on Visual Perception, Italy, 2007 で発表)

発達システムにおいて、外界の情報を取り入れて環境に適応していく、すなわち学習することは重要な役割を果たしている。予測行動は学習をもっともよく反映する指標の1つであり、特に眼球運動による予測は乳児における学習の重要な指標の1つとして扱われてきた(e.g. Haith et al., 1988; Johnson et al., 2003)。従来の乳児に関する予測的眼球運動の研究は、ターゲットに対して時間的に先行した眼球運動がみられるかという検討が中心であったが、学習は本質的に反応の精度あるいは確実性の向上も伴うものである。そこで本研究では、乳児の予測的眼球運動のパターンを検討することで、乳児期初期における予測精度の発達の變化を調べた。

視線検出器(Tobii 社製 Tobii1750)を用いて、生後3ヶ月(28人)と4.5ヶ月の乳児(30人)の眼球運動パターンを記録した。画面上に3つの同一のアニメ顔を表示し、2秒間のインターバルを挿んで、いずれか1つの顔が1秒間回転する(ターゲット)アニメーションを提示した。各乳児に対して一定の順序でターゲットを提示し、合計72試行(24周)を行った。

まず、次のターゲット提示に先行した反応を anticipation、遅延した反応を Reaction とし、さらに Anticipation のうち次のターゲットとなるアニメ顔以外のアニメ顔は見えないものを Direct Anticipation、それ以外のアニメ顔も見たものは Exploration として試行ごとに分類した(図2-5)。実験セッションを1-8周、9-16周、17-24周と3つのピリオドに等分し、それぞれのピリオドにおける全試行に占める Anticipation 試行の割合、および Anticipation 試行に占める Direct Anticipation の割合を求めた。その結果、Anticipation については2つの月齢群ともにピリオド進行に伴う Anticipation の増加はみられず、また月齢間の差異も認められなかった(図2-6左)。しかしながら、Direct Anticipation では、4.5ヶ月群のみピリオド進行に伴って Direct Anticipation の割合を増加させていた(図2-6右)。

本実験の結果により、乳児は4ヶ月を過ぎる頃から、反復経験によって眼球運動による予測反応のパターンをより精度の高いものへと変化させるようになる可能性が示唆された。また、乳児の学習能力を検討する場合、反応のパターンを検討することも重要であると考えられる。

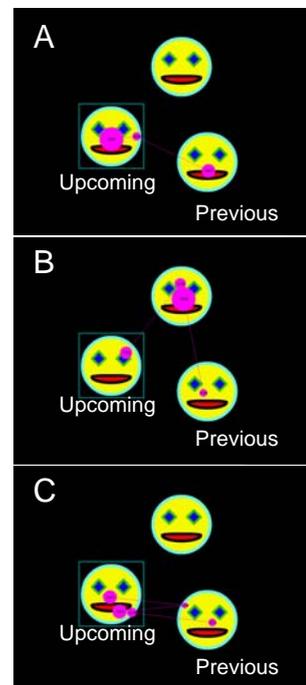


図2-5 視覚刺激
Direct Anticipation (A) と
Exploration (B, C)の例。

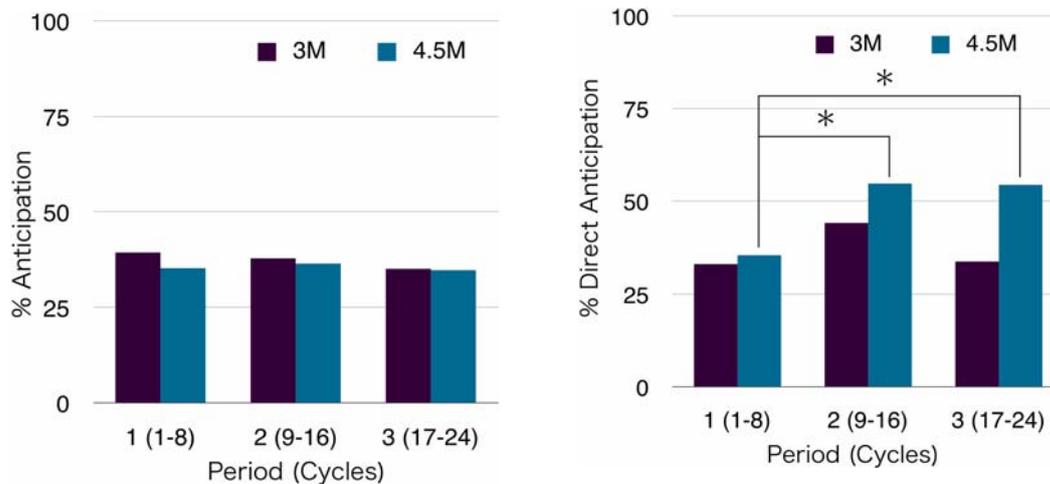


図2-6 乳児の予測的眼球運動

各月齢群における、ピリオドごとの全試行に占める anticipation 試行の割合（左図）と予測試行に占める Direct Anticipation 試行の割合（右図）。*は1%水準で有意であった組み合わせを示している。

(D) 乳児における睡眠時の脳活動

脳波包絡線解析に基づく新生児・未熟児の脳成熟度評価

(佐治、平澤、伊藤、小西、多賀、楠田：日本小児神経学会、東京、2008 で発表)

近年、新生児医療の進歩に伴い超・極低出生体重児の死亡率が減少するとともに、発達途上にある未熟な中枢神経系の評価や神経学的後遺症の程度を把握する必要性が増している。この目的において、脳波は非常に有用な評価法の一つである。しかしながら新生児の脳波の判読では、受胎後齢、臨床所見の有無、睡眠覚醒周期の質など、個々の事例に則した総合的な判断が求められるため非常に難しく、実際には熟達者の評価に頼らざるを得ないことがある。そこで本研究では、新生児・未熟児の中枢神経系の発達段階を“定量的”に評価し得る脳波解析法の確立を目標に以下の研究を行った。

東京女子医科大学母子センター・新生児集中治療室に入院した患児のうち、アプガー指数(生後5分値)が7点以上だった16名(平均受胎後齢:32.4±4.5週、出生時の平均体重:1680±919g)を対象とした。脳波は、左右耳朶を基準電極とし、時定数0.3、サンプリング周波数500Hzで導出した。本研究では22例の脳波データ(計測時の平均受胎後齢:37.3±5.4週、平均時間長:46.1±18.9分)を解析した。解析では、左右前頭極部及び左右後頭部の4部位の脳波データに対してそれぞれヒルベルト変換を施し、脳波包絡線を算出した。次に、各包絡線の確率密度関数(probability density function: PDF)を求め、PDF特性の統計量を算出し検討した。

包絡線のPDFは単峰性の形状を呈した。PDF特性として、平均値と最頻値(mode)を算出したとこ

ろ、平均値(4 部位平均)は受胎後齢(postconceptional age: PCA)と強い正の相関を有することが分かった(相関係数 $r=0.74$)。包絡線最頻値(4 部位平均)では、さらに強い正の相関を有する($r=0.90$)ことが分かった。そこで包絡線最頻値に関して、PCA に対する回帰分析を行った結果、切片が $a=-10.76$ 、傾きが $b=0.50$ の回帰直線を得た。さらに回帰の有意性の検定を行ったところ、 b の 95%信頼性区間は $0.38 < b < 0.61$ 、従って回帰は統計的に有意と判断された($p < 0.0001$)。

脳波包絡線の最頻値は、受胎後約 27 週から 44 週までの間、PCA と強い相関関係にあることが示された。一般に人の胎生期後半における中枢神経系の発達は、侵襲を受けない限り原則として PCA に規定されると考えられている。本研究で我々が解析した脳波 22 例は、臨床所見においてもとりわけ異常が認められていない事例である。従って脳波包絡線最頻値は、脳の成熟度を反映する有用な指標であると判断できる。一方、脳波包絡線の最頻値と平均値の比(mode/mean)は、PCA に対して常に一定値をとるのではなく、それらの間には統計的に有意な直線回帰関係(傾き 0.66 , $p < 0.001$)があることも分かった。このことは、脳の成熟過程において、脳波の低振幅波成分の増進(連続性の増加)が関与していることを示唆する。

本研究では、脳波の包絡線最頻値が胎生期後半における脳成熟度を評価し得る有用な指標となることを示した。本研究の成果は、新生児・未熟児の脳の正常発達を記述するのみならず、脳障害の予後判定や治療効果の判定、神経疾患の補助診断などへ応用されていくことが期待される。

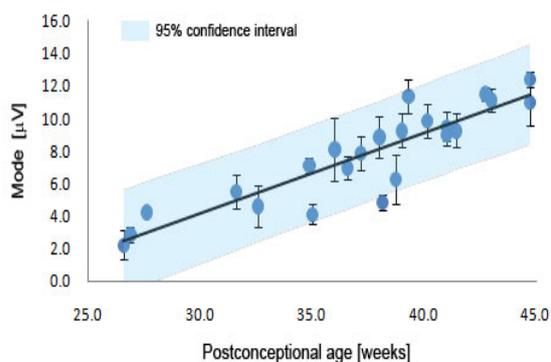


図2-7 包絡線最頻値とPCA との関係

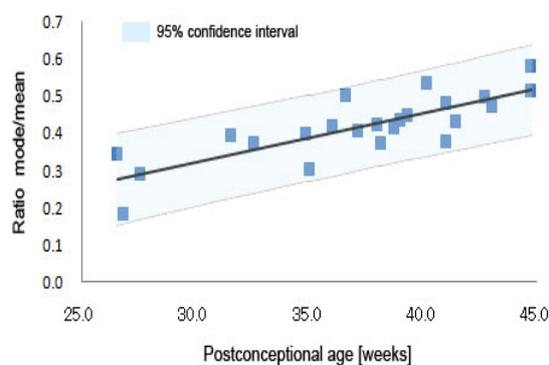


図2-8 包絡線最頻値と平均値比とPCA との関係

(E) 発達障害への応用

乳児期の運動や行動が脳障害者で再出現する現象の研究

1. 重症脳障害者の口の模倣の研究

(Go & Konishi: PLoS ONE 3, e3668, 2008)

1. 重症脳障害者の口の模倣の研究

新生児や乳児期早期にみられる反応や行動が、一旦消失後に再出現することが知られている。中枢神経系の障害者でも同様の現象がみられ、原始反射が脳障害者で再出現することが報告されている。相手の口の動きに反応して口を開けたりすぼめたりする口の模倣は、生後数時間の新生児からみられる行動で、ヒト以外ではチンパンジーやサルでも報告されている。ヒトは、妊娠中から既に活発に口を動かしており、それは最近の超音波検査機器の進歩によって、実際に観察が可能になっている。また、吸綴反射や口唇探索反射にみられるように、口は生直後から運動可能な器官でもある。新生児の口の模倣は、通常生後2ヶ月頃に消失するが、原始反射も生後しばらくからみられ数ヶ月後には消失するという同様の出現様式を示す。新生児模倣のメカニズムはいまだ解明されておらず、視覚と運動のクロスモダルの情報処理による高次の運動反応か、原始反射と同様の機構による直接的反射的な運動反応か、議論が分かれている。この問題に対する一つのアプローチとして、重症脳障害者に口の模倣が見られるかどうかを、残存する身体機能、原始反射の有無と合わせて検討した。

対象者は、重度の脳障害により脳性麻痺となった4歳から34歳までの男6名、女6名の合計12名で、痙性四肢麻痺型が7名、アテトーゼ型が3名、低緊張型が2名である。全例、発声はあるが発語はなく、固視可能で、音に対する反応もある。経管栄養の一例以外は、全例嚥下が可能である。四肢の随意運動については、全例が歩行不能で、ほとんど随意運動のない者から、多少手を動かして短時間なら物を把握したり手を伸ばしたりすることが可能な者までである(表2-1)が、四肢での模倣は全例不可能で、全介助を要する。検査の方法は、対象者の顔を見ながら、ゆっくり大きく口を動かし、それに合わせて対象者が口を動かすかどうかを観察した。再現性があるものを口の模倣が可能と判定した。対象者が開眼して覚醒し、施行中に覚醒状態の変化のないことを確認した。対象者の名前を呼んだり歌を歌ったりして、注意を引きつけるようにした。原始反射は、口に関係する吸綴反射と口唇探索反射を検査した。

12例中6例で口の模倣がみられた。この6例では四肢の随意運動はほとんど見られず、原始反射も3例で陽性だった(表2-1)。脳波やCT所見から、大脳皮質が広範囲に高度

に障害されている例でも口の模倣や原始反射が観察された（図2-9）。逆に、口の模倣を認めなかった6例では、原始反射もなく、随意運動が多少とも残存していた（表2-1）。

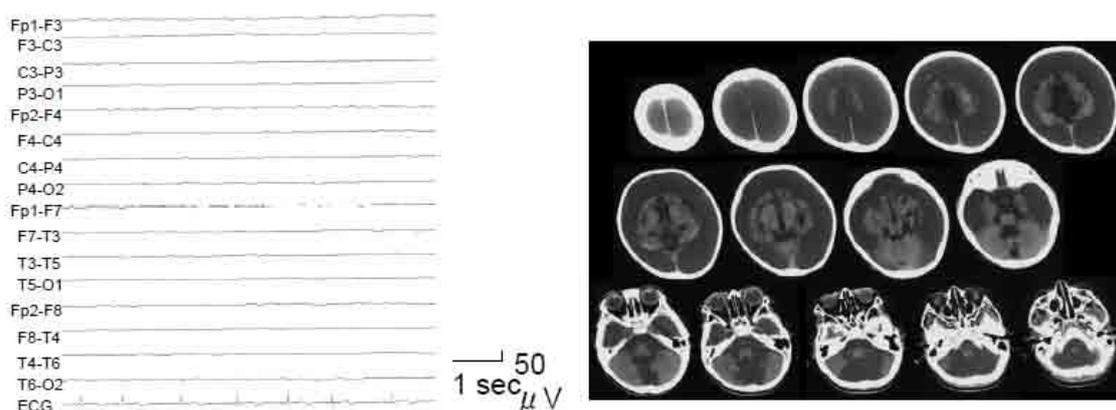
今回の結果から、口の模倣は、原始反射と同様に最重度の脳障害者で再出現することが判明した。原始反射は対象者に対する触覚刺激や前庭覚刺激で誘発されるものが多く、意識状態に依存せずに出現するのに対し、口の模倣は視覚刺激によって引き起こされる反応で、覚醒状態で観察されるなどの違いを認めるが、両者が同様の出現様式を示すこと、高度の大脳皮質障害者でも両者が同時出現することなどから、同様のメカニズムによる反射的な運動反応であると考えられた。

（表2-1）対象者のプロフィール

年齢 (歳)	性別	脳性麻痺の分類	口の模倣	吸綴反射	口唇探索 反射	腱反射	随意運動
4	女	痙性四肢麻痺	+	不検	不検	不検	ほとんど無
6*	男	痙性四肢麻痺	+	+	-	3+	ほとんど無
9	男	アテトーゼ	+	-	+	3+	ほとんど無
17	男	痙性四肢麻痺	+	不検	不検	不検	ほとんど無
23	男	痙性四肢麻痺	+	不検	不検	3+	ほとんど無
39	女	痙性四肢麻痺	+	-	+	3+	ほとんど無
6	男	低緊張	-	-	-	+	手を伸ばす
11	女	低緊張	-	-	-	3+	手を伸ばす
20	男	痙性四肢麻痺	-	-	-	不検	不検
32	女	アテトーゼ	-	-	-	+	把握
33	女	アテトーゼ	-	-	-	+	把握
34	女	痙性四肢麻痺	-	-	-	3+	手を伸ばす

*は、脳波と頭部CTを図1で示した症例。

（図2-9）脳波と頭部CT



6歳の痙性四肢麻痺男児（表1の*）。脳波で全誘導の低電位、頭部CTで頭蓋骨下の大量液貯留と大脳皮質の広範囲の高度萎縮を認めた。口の模倣と原始反射が観察された。

乳児期の運動や行動が脳障害者で再出現する現象の研究

2. リズムと運動の関係の研究

(Go, Shimokawa, Hoshide, Konishi: International Congress of Pediatrics, Athens, 2007
で発表)

乳児は5ヶ月頃からリズムを認知し、9ヶ月頃からリズムに合わせて自然に体を揺らすことが知られている。外部のリズム刺激に同期した行動や運動は、ヒト以外では、オウムやあしかのような音や声を真似る動物でも観察されている。一方で、視覚障害、聴覚障害、自閉症といった様々な障害者でも、体幹を自然に反復して動かす同様の行動が常同運動として観察されている。健常成人では、単純なリズムを聞くと、体を動かさなくても補足運動野や大脳基底核が活性化されるという報告があり、リズムと運動には密接な関係があることが脳機能上からも示唆されている。Rett症候群は、X染色体長腕(Xq28)にマップされるMECP2遺伝子の変異による進行性神経疾患で、主に女児に発症する。手を揉むような常同運動のために手の随意運動がほとんど不可能になるのが最大の特徴である。Rett症候群では、手の常同運動の他に、体幹を前後左右に揺らすという常同運動もみられるので、体幹の常同運動・手の随意運動とリズムの関係を二次元動作解析によって検討した。

対象は6歳から17歳までのレット症候群の女児7名。音楽のリズムとその変化による体幹と手の動きの変化をビデオ撮影し、二次元動作解析ソフトで分析した。対象者のプロフィールを表2に示した。

7例中4例では、刺激のない状態で体幹を前後に揺らす常同運動が観察された。この4例では、外部から音によるリズム刺激を与えると体幹の前後運動が誘発され、その体幹の動きに乗って手が次第に上下方向に動く随意運動が出現した(図2-10)。また、音刺激が止まるとまず手の運動、ついで体幹の運動が止まる現象や、リズムのない持続音にすると運動がゆっくりになる現象が観察された。前後方向の常同運動のない3例では、音によるリズム刺激を行っても体幹の動きは誘発されなかった。

リズムと体幹の運動には発達の早期から密接な関連があり、人の基本的な機能と考えられる。脳障害者でもその関係がみられ、外部からのリズム刺激によって運動状態が改善される可能性が示された。

以上2つの研究から、新生児や乳児期の運動や行動が、類似の現象として脳障害者にも観察されることが示された。新生児期や乳児期の行動や反応は、ヒトの生得的な機能であることが多く、最も原始的かつ基本的な能力であるのがその理由と推測される。今回の研究では、こういう基本的な能力を、脳障害者のリハビリテーションやコミュニケーションに利用することができることも示された。

(表2-2) 対象者のプロフィール

年齢(歳)	遺伝子異常	脳波異常	けいれん歴	現在	運動機能など	手の常同運動	体幹の常同運動
6	+	+	-	-	歩行不可、車椅子	+	前後
7	-	±	+	-	座位不安定、車椅子	+	-
7	+	+	+	+	歩行可	+	前後
9	検査中	+	+	-	座位可、車椅子	+	左右
11	+	+	+	-	歩行可	+	前後 左右
#							
12	+	+	+	+	歩行不可、ハイハイ可	+	前後
17	不検	+	-	-	歩行不可、車椅子、側彎	+	-

#は図2で動作解析を行った症例。

(図2-10) 動作解析所見

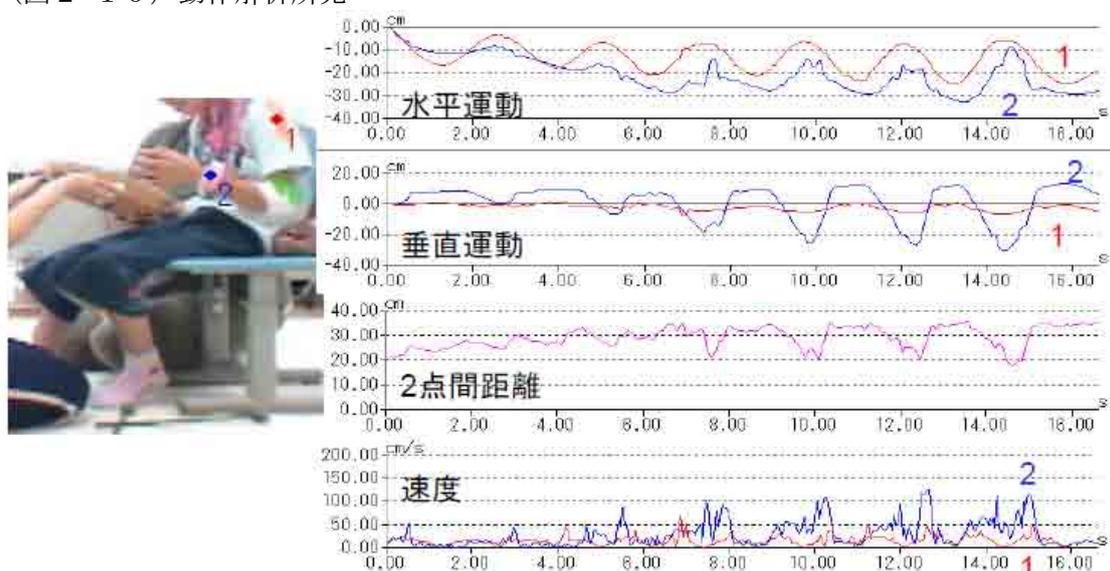


表2の#の症例のリズム刺激に対する体幹と手の動きの動作解析。1: 左肩(体幹)の動き、2: 左手の動き。時間0.00で音によるリズム刺激を開始すると、まず体を前後方向へ揺らす常同運動が主に水平方向に出現した。その体幹の動きに乗って、しだいに手を随意的に垂直方向に動かす運動がしだいに大きく出現した。

(2) 研究成果の今後期待される効果

今後の研究を展望する前に、研究成果については別途報告しているが、測定の実際や研究体制などの面から総括すると

1. 脳機構計測について

今回、新生児、乳児の脳機能の計測については光トポグラフィー、多チャンネル脳波計、アイトラッカーなどの機器を使用した。それによって興味ぶかい研究成果をいくつか得ることができ

た。しかしながら、はじめて新生児を対象にしたこともあって、幾多の試行錯誤を繰り返し、脳波の電極や光トポグラフィーのプロープの装着方法や測定時の児の体位あるいは対象をリクルートするための方策などを確立することができ、やっと安定した測定ができるようになった。したがって今後さまざまな脳機能を新生児・乳児に比較的容易に行うことが可能になったと思われる。また、今回の研究では研究に協力していただける新生児の保護者の獲得が非常に困難であったが、こうした研究の成果が広く社会に還元されることによって研究に対する理解が深まることを期待している。

2. 異分野の共同研究について

本研究は認知発達科学と臨床医学とさらには脳機能画像という異分野の融合研究を目指したものであったが、臨床医学の特徴が十分に生かされたとは言えない結果に終わった。正常児の脳機能測定と脳障害をもつ児の計測の意味は明らかに違う。障害を持つ児の計測を行うことで失われたり、障害された脳機能のもつ意味が明らかになることもあり、また筋緊張、原始反射、姿勢反射や自発運動などの神経学的所見と認知・言語などの発達は密接に関係しているので、今後臨床医学と脳科学や認知発達科学との共同研究が強力に行われるべきであると思われる。

3. 今後の課題

現在行われている研究の中でもヒトの子ども、とりわけ新生児や乳児の行動観察をもとにした脳機能計測は我々のグループ以外にほとんどない。現代社会にあつて重大な問題である発達障害の原因やその発生メカニズムの解明は緊急の研究課題であるが、それには胎児期からの一貫した系統だった我々のような研究が必要であり、医学、発達心理学、脳科学さらには情報工学などの異分野研究チームの構築が必要である。しかしながら、こうした領域の若手研究者の数は少なく、身分保障や地位など改善が強く望まれる。

3.3 日立基礎研牧グループ

(1) 研究実施内容及び成果

(A) 近赤外光トポグラフィーによる乳児の脳機能計測手法の確立

言語機能計測に適した新生児全脳プローブの開発

(平林、佐藤、桂、長谷川、小西、金井、小西、牧：日本赤ちゃん学会第4回学術集会、京都、2004で発表)

全脳計測型光トポグラフィー対応の新生児用プローブを改良し、言語機能を司るブローカ野も被える新たなプローブを開発する。従来のプローブ配置のままチャンネル数を増やすと、目に近い

位置に入射用光ファイバが配置されてしまうため、安全上計測チャンネルを増やすことができない。そこでプローブ配置を45度回転させ、レーザ光を照射しない検出用ファイバが前頭側になるように配置し、安全性を保った。

プローブの構成を図3-1に示す。これは、装着時に頭頂になる向きから見たプローブの展開図で、上が前頭部、下が後頭部である。白い丸が入射用光ファイバを配置する入射点、黒い丸が検出用光ファイバを配置する検出点、入射・検出点のほぼ中点の白点が計測点である。入射-検出点間距離は3cmで、この距離はひし形のシェルフレームにより保たれる。計測点は、シェルフレームにより繋がれた入射-検出点間にだけ存在し、他の入射-検出点間は計測しない。隣り合うひし形シェルフレーム上の入射・検出点の位置は反転しており、シェルフレーム間を3cmに保つことにより、ひし形間の計測が可能となる。新生児の頭部は小さいので、図3-1の点線部分の、目や首に当る部分を除去する。このプローブを頭部に装着した様子が図3-2である。目の近傍には、検出点のみが配置されているので安全である。このプローブの計測点の数(チャンネル数)は、従来の53から19増えて72となり、左こめかみ上部のブローカ野付近もカバーすることができた。従って、本プローブは新生児の言語機能計測に有効だと言える。

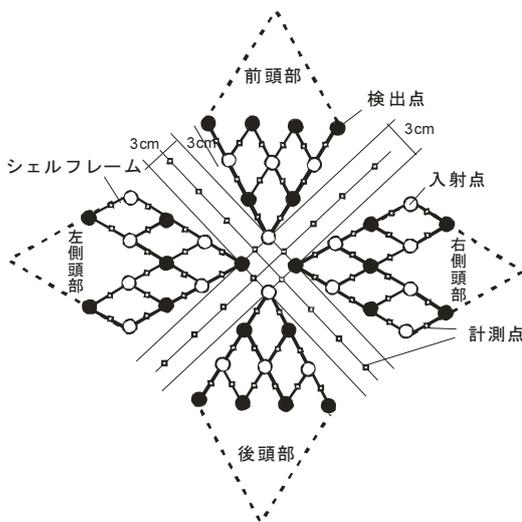


図 3-1 プローブ展開図

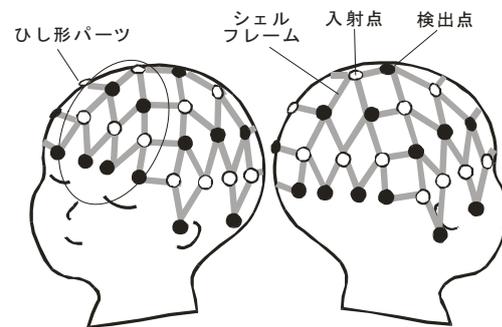


図 3-2 プローブ装着図

新生児頭部模型の作製及びこれを用いた計測点同定

(Hirabayashi, Sato, Uchida-Ota, Nakai, Maki: Review of Scientific Instruments 79, 066106, 2008)

脳表における光トポグラフィの計測点を正確に求めるためには、プローブを装着した状態で、磁気センサを用いた位置計測システムで位置の同定を行う必要がある。しかし、首が据わっていない新生児では、これを行うのは困難である。そこで、新生児の精密な頭部模型を作製し、前項で述べ

たプローブを模型に装着して位置計測を行った。

正常新生児相当に成長した未熟児(頭囲 35 センチ程度)の頭部 MRI 画像を用い、精巧な頭部模型を作製した。3 次元の MRI データ(福井大学医学部医学科病態制御医学講座小児科学 中井昭夫先生提供)を 3D-CAD データに変換し、頭部表面(頭皮)及び脳表面部分の形状データを抽出する。この形状データを用い、中が脳表面の形状にくり抜かれた頭部模型(図 3-3)を、光硬化樹脂を用いた光造型法により作製した。図 3-4 は、その頭部模型の写真である。

磁気センサにより光トポグラフィの計測点の位置を計測する磁気センサ計測システムは、光トポグラフィのオプションとして販売されている。これは、プローブに位置計測用磁気センサを接触させ、基点となる磁気センサとの三次元的な位置を計測し、予め撮影してあった頭部 MRI 画像上に接触した点を表示するシステムである。実際には、光ファイバを接続する入射・検出点の位置を計測し、この 2 点の中点を計測点として表示する。しかし、新生児用全脳プローブには対応していないため、このプローブ専用のシステム制御ソフト、位置計測ソフト、及び MRI 画像重ね合せソフトを特注で開発した。このシステムを用い、頭部模型に前項で述べたプローブを被せ、位置計測を行った。

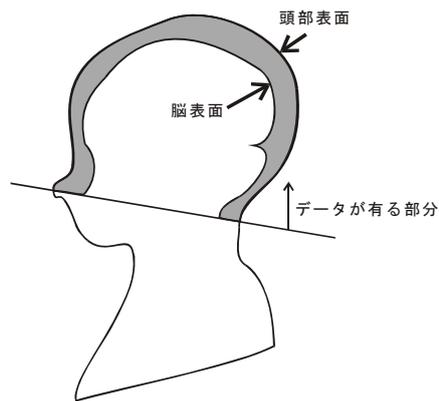


図 3-3



図 3-4

図 3-5 にプローブを装着した模型、図 3-6 に新生児の MRI 画像上に分布する計測点(赤い点)を示す。側頭部、側頭前部に計測点が分布しており、言語野を計測していることが示された。



図 3-5

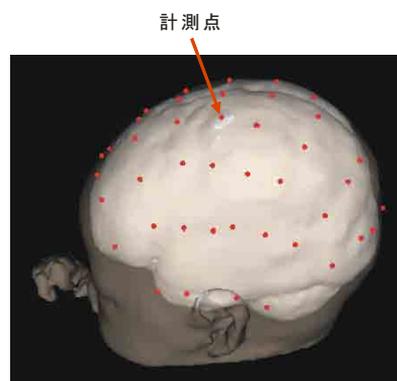


図 3-6

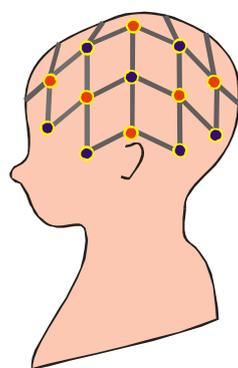
脳波同時計測用プローブの開発

(平林、佐藤、内田、牧、中井：第5回日本赤ちゃん学会学術集会、札幌、2005で発表)

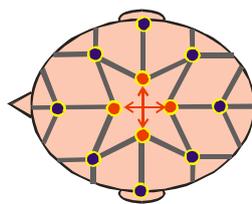
・皿電極を使用するためのシリコンゴム製プローブ

脳波電極(皿電極)も同時に取り付けられる新生児用光トポグラフィ全脳プローブを開発する。頭部表面データを基に、頭皮のカーブに沿う形状の光トポグラフィ用プローブを設計し、製作した。従来のプローブは、頭のサイズが大きい児には浅く、小さい児には深く被せる状態だったが、このプローブは、生後数日の満期新生児(頭囲32~36cm)を対象とし、頭部サイズが異なっても対応できるデザインとした。図3-7にプローブデザイン(装着の様子)を示す。図3-7のように頭頂部に隙間を設け、矢印のように動かして隙間の面積を変えることにより、頭のサイズが変わっても、聴覚・言語野がある側頭のほぼ同位置を計測できる。このプローブの入射・検出点、及び計測チャンネルの配置を3-8に示す。計測点は56で言語機能計測用より少ないが、聴覚・言語野はカバーしている。このプローブは、脳波用ペーストが付着しても拭取れるようシリコンゴム製である(図3-9参照)。使用する脳波電極は、臨床で最もよく使用される皿電極である。この電極を、図3-9に示すように、装着したプローブの隙間の後頭部に左右2箇所、側頭上部に左右2箇所の合計4箇所に貼り付ける。さらに、プローブの上からネット包帯を被せ、固定する(図3-10参照)。

実際の電極とプローブ装着の手順は、次の通りである。まず、ペーストを塗布した電極を頭部4箇所貼り付け、次に、予めネットに固定してあるプローブを(ネットと同時に)被せ、アースとなる脳波電極を額と両耳の3箇所に貼り付ける。さらに、眼筋・顎筋・心電位測定用のシール電極を貼り付ける。この作業の所要時間は10~15分で、特に最初の電極の貼り付けと、電極位置がずれないようにプローブを被せるときに最も時間を要した。装着に時間がかかると、被験者が眼を覚まし計測不能になる場合があり、さらに拘束時間も長くなるので被験者に負担がかかる。電極及びプローブの装着時間の短縮が、今後の重要な課題として残った。

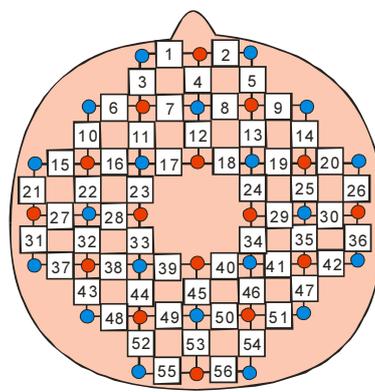


側面



頭頂部

図3-7 装着の様子



● 光照射点 ● 光検出点

図3-8 プローブ配置



図 3-9 プローブと脳波電極



図 3-10 プローブを装着した新生児

・コロジオン電極を用いる脳波同時計測用光トポグラフィプローブ

脳波電極の取り付け及びプローブ装着時間の短縮のため、電極を埋め込み一体化したプローブを開発する。

脳波電極として、従来の皿電極ではなく、図 3-11 に示す中心に穴が開いているコロジオン電極を使用した。図 3-12 に示すように、コロジオン電極はゴム製の光ファイバ固定ソケットの底に埋め込み、コロジオン電極の穴に光ファイバを差し込んだ。光ファイバ固定ソケットを伸縮性のある布製キャップに取り付け、キャップを被せるだけで、光ファイバ先端と脳波電極は頭皮に固定されるようにした。全部の光ファイバソケットに脳波電極を取り付けることも可能だが、通常は4～8ヶ所程度脳波電極を取り付ける。開発したプローブの写真を図 3-13 及び 3-14 に示す。光ファイバと脳波用ケーブルはキャップの表側に出し、キャップ裏側には脳波電極と光ファイバ先端だけが出るようにしている。ゴツゴツとした違和感は少ないと考えられる。プローブを被せるときは、まず電極内側に光ファイバの端面が露出するように脳波用ペーストを塗り、被せた後軽く固定ソケットの上から押し、ペーストを頭皮に馴染ませる。このプローブにより、プローブと脳波電極の装着時間は数秒、筋電や心電用シール電極を貼り付ける時間も含めた装着時間は、前プローブの約 1/3 に短縮した。

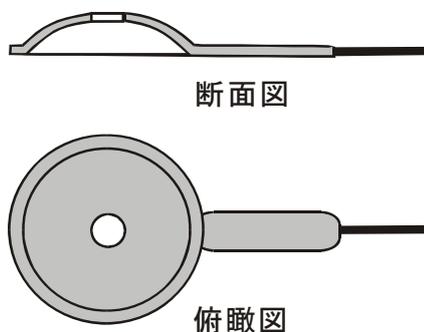


図 3-11 コロジオン電極

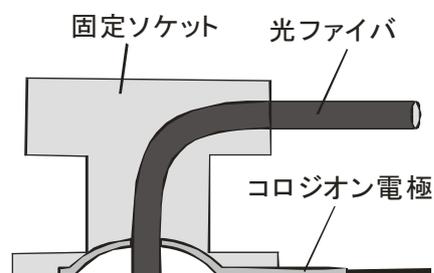


図 3-12 コロジオン電極と光ファイバ

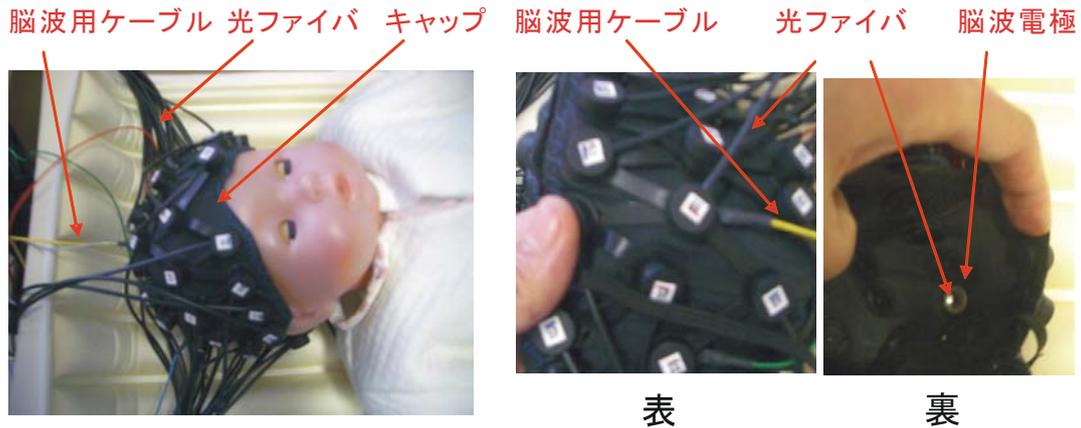


図 3-13 プローブ全景

図 3-14 プローブ拡大写真

(B) 言語発達の脳内機構

新生児における母国語知覚の研究

(Sato, Tanaka, Uchida, Hirabayashi, Kanai, Ashida, Konishi, Maki: NeuroImage, 33, 580-587, 2006)

乳幼児の言語獲得メカニズムを解明する上で、新生児期における言語知覚能力を知ることは重要な課題である。従来の研究によると、新生児は母国語と外国語を区別する知覚能力を持つことが知られている(Mehler et al. 1988)。また、光トポグラフィを用いた新生児の脳機能研究によると、母国語の順回し音声(FW)を呈示した場合、逆回し音声(BW)を呈示した場合と比べて左側頭葉の活動が高まることが示された(Pena et al. 2003)。しかし、この新生児の脳活動は、母国語に対する選択的な反応を示しているのか、あるいは普遍的な言語音声に対する反応を示しているのか、明らかではなかった。本研究では、新生児において母国語に対する選択的な脳活動が見られるかどうか検討するため、生後 1 週間以内の乳児において日本語(母国語)と英語(外国語)に対する脳活動を光トポグラフィにより計測した。

信州大学医学部倫理委員会の認可後、両親のインフォームドコンセントが得られた新生児 17 名(男児 11, 生後 1-7 日)に対して光トポグラフィ計測を行った。計測では、日本語の順回し(JFW)、日本語の逆回し(JBW)、英語の順回し(EFW)、英語の逆回し(EBW)の言語音声 4 種類(各 10 秒間)を、20~30 秒間の空白期間を挟んだ疑似ランダム順序で繰り返し呈示した。脳活動を示す大脳皮質のヘモグロビン濃度変化信号(oxy-Hb 信号および deoxy-Hb 信号)は、光トポグラフィ(ETG7000, 日立メディコ)により頭部全域の 72 点から計測した。解析では、前処理として体動アーチファクトを含むデータの除去[3]、およびベースライン補正を行った。活動期間における oxy-Hb 信号の平均値を活動値として用いて分散分析を行い、音声刺激の主効果が有意だった計測点を活動部位と

して評価した ($p < 0.01$, corrected for 72 ch)。

各音声刺激に対する活動 (oxy-Hb 信号の増加) が、前頭部および左右の側頭葉において見られた (図 3-15)。母国語である JFW と JBW を直接比較した場合、前頭部および左右の側頭部後方において、JFW の活動が有意に強かった。一方、外国語である EFW と EBW を直接比較した場合、活動値の有意差は見られなかった。

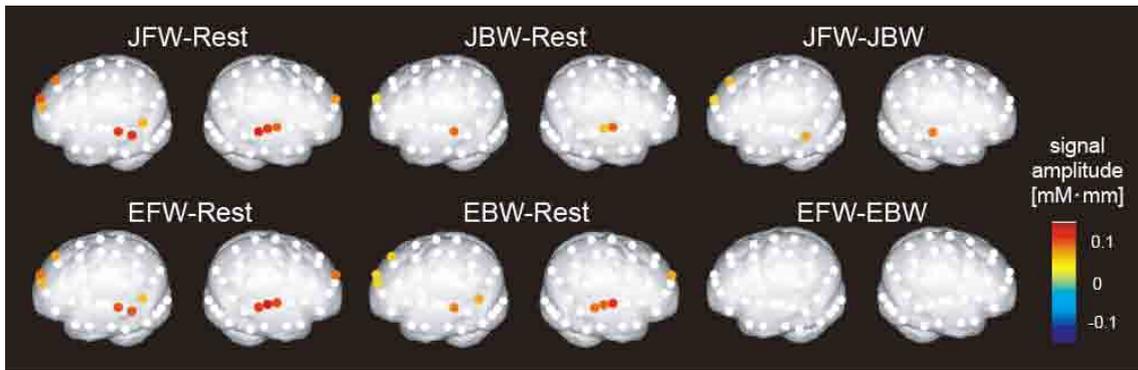


図 3-15 言語音声に対する脳活動マップ。活動部位において事後検定を行い、有意差を示した計測点を示した ($p < 0.05$)。音声刺激-Restは安静時と比べた活動値を示す。

各活動部位における oxy-Hb 信号変化を図 3-16 に示す。統計的な有意差は見られなかったが、左側頭部後方においては、英語においても FW に対する活動が BW に対する活動より大きい傾向が見られた。

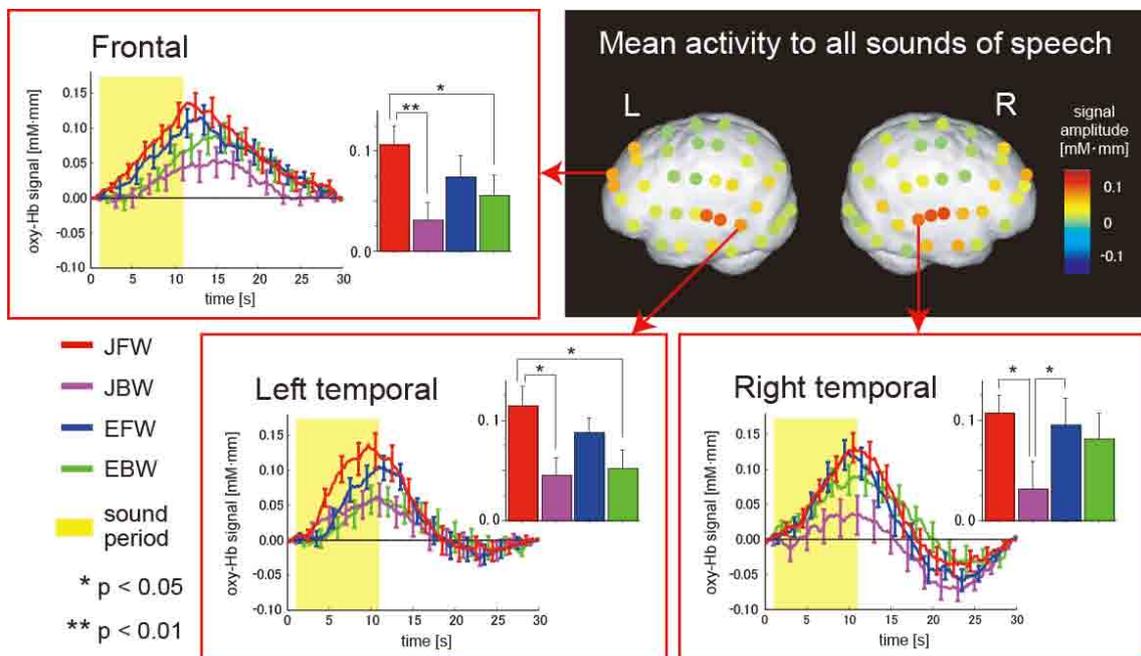


図 3-16 全音声刺激に対する平均活動値マップ (右上) と JFW と JBW の差が有意だった活動部位 3 か所における oxy-Hb 信号の変化。

母国語である日本語においてのみ、FW と BW に対する脳活動に有意差があることを示した本結果

は、生後数日の新生児においても母国語に対する選択性が大脳皮質レベルで生じていることを示唆する。また、その選択性には、前頭部と左右の側頭部後方が関連していることが示された。左の側頭部後方に見られた選択性は光トポグラフィ(Pena et al. 2003)および fMRI (Dehaene-Lambertz et al. 2002)による先行研究と一致し、言語音声の知覚に関連した活動と考えられた。また、前頭部の選択性は、側頭部のみを計測した先行研究(Pena et al. 2003)では見られなかった新しい知見である。同様の活動は fMRI 研究における覚醒時の乳幼児でも見られており(Dehaene-Lambertz et al. 2002)、刺激に対する注意を反映している可能性がある。一方、右の側頭部後方の選択性については従来の研究では確認されていなかった。これは、おそらく計測モダリティと音声刺激の違いが関連していると考えられる。新生児の言語知覚は主としてプロソディが手掛かりとされているが(Mehler 1988)、一般にプロソディの知覚は右半球優位であると考えられている(Friederici & Alter 2004)。本研究では、音声ノイズが少ない光トポグラフィを用いて、乳幼児向けに朗読したプロソディ情報を多く含む音声刺激による脳活動を計測したため、このようなプロソディ知覚に関連した右側頭部の活動が捉えられた可能性がある。また、左右の側頭部前方では、音声刺激による有意差はなく、各音声刺激に対して同等な脳活動が示された。これは 1 次聴覚野付近の活動と考えられ、側頭葉における機能分化を示す知見と考えられた。

(C) 乳児における睡眠時の脳活動

光トポグラフィと脳波の同時計測による新生児と成人の睡眠中脳活動の比較

(Uchida-Ota, Tanaka, Sato, Maki: NeuroImage 42, 357-368, 2008)

(内田、平林、金井、佐藤、山崎、大平、田中、牧: 第10回日本ヒト脳機能マッピング学会、山形、2008で発表)

新生児の脳活動を計測することのできる技術の確立が求められている。現存する脳機能イメージングの中で、頭皮上に電極を置いて脳神経からの微弱電流を拾う脳波計測技術、あるいは微弱な光を頭皮から脳の毛細血管に照射する光トポグラフィは、生体への侵襲性が最も低く、新生児にも安全である。しかし、どちらの提供する脳活動信号も、様々な心的状態を曖昧さなく説明できるほど洗練されたものではないのが実情である。それは例えば、睡眠-覚醒状態のような一連の状態変化を説明する事すら難しい。そこで私たちは、特に睡眠-覚醒状態の計測において、脳波や光トポグラフィが抱える以下の2つの曖昧さに注目し、それらの解決を試みた。第一に、光トポグラフィ信号(ヘモグロビン濃度変化:HbCC)は、脳活動に由来する成分以外に、循環器(心臓や呼吸器)の活動に由来する全身性血流変化成分を含む。特に睡眠中は、脳だけでなく循環器系もダイナミックに活動する為、脳活動由来の成分を特定することは困難とされる。私たちは、このような光トポ

グラフィ信号の曖昧性を解消するために、まず成人を対象として実験を行い、脳波信号・光トポグラフィ信号・循環器系の信号を同時に計測し、それらの間の因果関係を調べることからはじめた。そして、光トポグラフィ信号から循環器由来ではなく脳活動由来の成分を抽出する解析法を検討した。第二の曖昧性として、光トポグラフィ信号は大脳新皮質の毛細血管における酸素供給量(あるいは代謝量)を反映すると言われるが、そもそも新生児の大脳新皮質の血管系がどの程度発達しているのかは明らかでなく、従って、新生児の光トポグラフィ信号が脳活動をどれだけ反映するものなのか定かではない。さらに、新生児の睡眠中の脳波は成人の脳波ほど判読し易いものではなく、またそれらの波形が脳のどの場所での活動を反映しているのかは殆ど明らかにされていない。こうした新生児の曖昧な信号が果たして脳活動に起因しているのか、さらには、睡眠状態によってどのように変化するのか、を明らかにするため、私たちは、成人における光トポグラフィと脳波の関係をもとに、新生児の光トポグラフィと脳波の関係を解釈してみることにした。

まず始めに、睡眠中の光トポグラフィ信号から循環器由来ではなく脳活動由来の信号を抽出する解析法を検討するための実験(実験Ⅰ)が行われた。実験には事前にインフォームドコンセントの得られた健常成人 12 名(24~43 歳)が参加し、昼食後の 60 分間に睡眠計測が行われた。この実験では、光トポグラフィにより全頭 86 箇所から HbCC を記録した。同時に、脳波を国際 10-20 法に基づく C3、C4 から単極誘導記録し、血圧(平均動脈血圧)を連続指血圧計により記録した。その他、水平眼球運動も同時に記録し、睡眠レベルの判定に用いた。また、寝相をビデオ撮影し、記録データから体動アーチファクトを取り除くために利用した。解析では、HbCC・脳波振幅変動・血圧の3種類の信号間でエポック毎(120 秒/epoch)に相互相関解析を行い、信号同士の時間的因果関係を調べた。その後、「信号間の時間関係を考慮した偏相関解析」を行い、血圧の影響を除いた脳波振幅変動と HbCC の純粋な相関関係を計算した。この手法によって、光トポグラフィ信号中の脳活動成分を抽出することを試みた。

次に、睡眠中の新生児の光トポグラフィ信号が脳活動を反映し得るものかを評価するための実験(実験Ⅱ)が行われた。この実験は、信州大学倫理委員会の認可を得た上で、保護者のインフォームドコンセントが得られた健常新生児 23 名(受胎後週齢 39.4 ± 1.0 週)に対して実施された。計測時間は授乳後ウトウトし始めてからの 40 分間とした。また新生児データと比較するための目的で、事前にインフォームドコンセントを得た健常成人 10 名(22~32 歳)が集められ、昼食後の 60~120 分間に睡眠計測が行われた。実験Ⅱでは、実験Ⅰのいくつかの点が改変された。第一に、実験Ⅰでは循環器系信号として血圧を代表値としたが、新生児の連続血圧を安全に計測する技術が存在しないため、実験Ⅱでは、心電図から求めた心拍数と、呼吸を循環器系信号の代表値とした。第二に、実験Ⅰではリクライニングシートの背もたれを 60 度傾斜させて成人被験者を寝かせていたが、通常、新生児は仰臥姿勢で寝るため、実験Ⅱでは新生児でも成人でも完全仰臥姿勢で頭部を計測できるようなキャップ型(または枕型)プローブを製作し、実験に使用した。第三に、実験Ⅰ

では「信号間の時間関係を考慮した偏相関解析」を行ったが、この解析手法では3種の信号間の関係を推定するに限られてしまうため、実験Ⅱでは3種以上の信号間の関係を推定するべく「偏有向コヒーレンス解析」を導入し、4種(HbCC・脳波振幅変動・心拍数変動・呼吸)の信号間の因果関係推定を行った。この新たな手法によって、光トポグラフィ信号中の脳活動成分(脳波由来成分)を抽出することを試みた。

まず、実験Ⅰ——睡眠中の光トポグラフィ信号から循環器由来ではなく脳由来の成分を抽出する手法の検討のために成人のみを対象に行った実験——のデータを、時間的因果関係を考慮した偏相関解析により解析した結果、次の事が明らかになった。第一に、睡眠中の光トポグラフィ信号には、脳波信号由来の成分と血圧信号由来の成分の両方が含まれるが、脳波信号が光トポグラフィ信号に影響するまでの遅延時間は、血圧信号が影響するまでより長かった(図 3-17 参照)。第二に、脳波由来の光トポグラフィ信号は、特定の睡眠状態の移行期で出現しやすかった(具体的には、alpha 波に由来する光トポグラフィ信号は睡眠が浅くなる時期——sleep stage 2 から stage 1 への移行期——に現われやすく、sleep spindle 波に由来する光トポグラフィ信号は入眠期——sleep stage 1 から stage 2 への移行期——に現われやすかった)。第三に、特に alpha 波由来の光トポグラフィ信号は左下前頭回に頻繁に出現する一方、sleep spindle 波に由来する光トポグラフィ信号は右上前頭回に出現した。以上の結果から、私たちは、脳波つまり脳神経活動に由来する光トポグラフィ信号の存在を確認できただけでなく、そのような信号の出現傾向についても明らかにすることができた。

実験Ⅱ——睡眠中の新生児の光トポグラフィ信号が脳活動を反映し得るものかを評価するための実験——のデータは、偏有向コヒーレンス解析により解析した。この解析手法では、信号間の因果関係が周波数領域において定義されるため、脳波信号に由来する光トポグラフィ信号は 0.05～0.10 Hz 付近の周波数帯域の成分であることが新たに分かった(図 3-18 参照)。解析結果を総合して、私たちは、睡眠中の新生児の光トポグラフィ信号は脳神経活動を反映するものであると結論し、また、睡眠～覚醒と状態変化する中で現われる新生児の光トポグラフィ信号と脳波の関係性は、成人のそれと一部一致することを明らかにした。詳細については、現在執筆中の論文において報告したい。

これまでの多くの先行研究において、脳波との同時計測に用いられる脳血管系計測技術は、専ら functional magnetic resonance imaging (fMRI) や positron-emission tomography (PET) であった(Holfe et al., 1997; Nofzinger et al., 2002; Feige et al., 2005; Kaufmann et al., 2006)。これらの技術は、脳の深部まで計測できるという点で、光トポグラフィより優れているが、生体への侵襲性が高いため、研究上の目的で新生児に適用することはできない。従って、今回の私たちの試みは、新生児の脳機能に関する研究手法を発展させるという意味で、非常に重要なものであるといえる。また、fMRI や PET を使った研究では、循環器系由来のアーチファクトを考慮しないまま睡眠の研

究を進めているのが現状であるが、私たちの研究では、このアーチファクトの問題に着手した上で脳の活動を議論しており、より信頼性の高い情報を提供できた点でも新奇性がある。

ところで、なぜ脳波信号が光トポグラフィ信号に影響するのか、言い換えれば、なぜ脳神経の電気的活動が脳毛細血管のヘモグロビン濃度変化量に影響するのか、という問題についての答えは、思索の域を出ないものの、本研究で明らかとなった「脳波信号が光トポグラフィ信号に影響するまでの遅延時間」を、いくつかの動物実験あるいは細胞実験の報告(Ogawa et al., 1994; Vaucher et al., 1997; Steriade et al., 2000; Wunsh et al., 2000; Krügel et al., 2003; Loaiza et al., 2003)と比較することによって、類推できる。睡眠中に機能するいくつかの脳波駆動系神経メカニズム——例えば、前脳基底核を起点とする sleep spindle 駆動系や、視床下部を起点とする alpha 波駆動系など——は、大脳皮質へ血管作用性の物質を放出したり、あるいは、こうしたメカニズムのネットワークの一部が大脳皮質を介して、皮質での酸素消費活動を変化させたりしている。そして、こうした物質の血管への作用時間や酸素消費活動の時間周期などは、脳波信号が光トポグラフィ信号に影響するまでの遅延時間と類似している。私たちは、光トポグラフィ信号の変化は、こうした脳波駆動系神経メカニズムが毛細血管系に影響することによって生じたものなのだ、と解釈している。

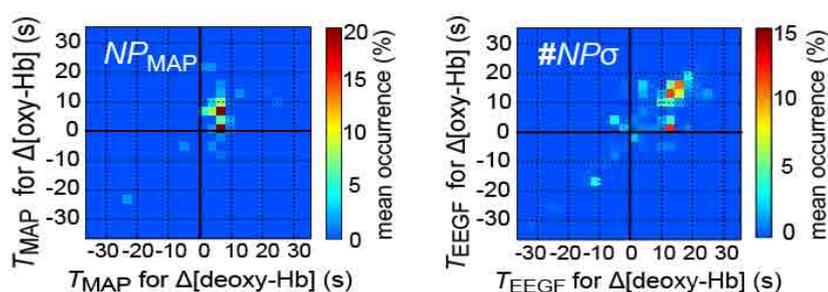


図 3-17 (左図)血圧信号が光トポグラフィ信号(酸素化ヘモグロビン濃度変化 = $\Delta[\text{oxy-Hb}]$ と脱酸素化ヘモグロビン濃度変化 = $\Delta[\text{deoxy-Hb}]$)に影響するまでの遅延時間の度数分布グラフであり、 $\Delta[\text{oxy-Hb}]$ へは1秒または7秒、 $\Delta[\text{deoxy-Hb}]$ へは7秒かかっている。(右図)ある脳波信号(sleep spindle 成分)が光トポグラフィ信号に影響するまでの遅延時間の度数分布グラフであり、 $\Delta[\text{oxy-Hb}]$ へは1秒または13~17秒、 $\Delta[\text{deoxy-Hb}]$ へは13~16秒かかっている。

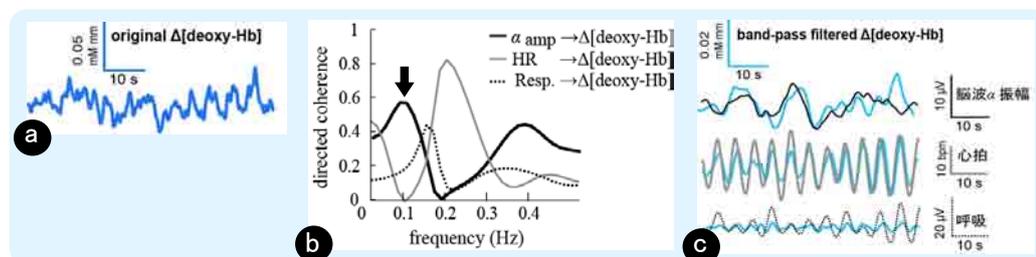


図 3-18 (a) あるエポックの光トポグラフィ信号波形、(b) このエポックの偏有向コヒーレンス解析の結果:脳波から光トポグラフィ信号への偏有向コヒーレンス(黒太線)、心拍から光トポグラフィ信号への偏有向コヒーレンス(灰色太線)、呼吸から光トポグラフィ信号への偏有向コヒーレンス(黒点線)、(c) 偏有向コヒーレンスの数値が高い周波数帯域のバンドパスフィルタを光トポグラフィ信号にかけた場合の、脳波(上段)、心拍(中段)、呼吸(下段)との比較。

睡眠時における局所脳ヘモグロビン量変化・脳波振幅・血圧揺らぎ間の情報の流れ

(千石、田中、桂、内田、山崎、佐藤、牧、内藤:生体医工学シンポジウム、大阪、2008 で発表)

睡眠時に脳が自発的に活動していることはよく知られている(Massimini et al. 2005)。睡眠研究において脳波は睡眠ステージをよく特徴付ける。発生源に関し議論のある脳波と皮質の活動を反映する脳の血行動態との睡眠時における関係を調べることは皮質活動との関係を捉える意味からも興味深い。最近、内田ら(2008)は睡眠ステージ間移行に伴い局所脳ヘモグロビン濃度変化が脳波特定成分と高い相関を示すことを見出した。即ち、ステージ1から2への移行期には局所脳酸素化、脱酸素化ヘモグロビン濃度変化は、 σ 波振幅変動と、それぞれ、負、正の高い相関を示し、一方、ステージ2から1への移行期には酸素化、脱酸素化ヘモグロビン濃度変化は、 α 波振幅変動と、それぞれ、正、負の高い相関を示す傾向がある。評価の際、偏相関解析により血圧の影響は取り除かれた。今回、我々は、 α 波、 σ 波振幅と高相関を示すケースにおける局所脳ヘモグロビン濃度変化・脳波振幅・血圧揺らぎ間の情報の流れについて注目した。情報の流れを詳細に調べることで、変数間の関係を明らかにするのが目的である。具体的にはこれらの変数間で情報量がどのように移動しているかを調べた。覚醒時における局所脳ヘモグロビン濃度変化・心拍数・血圧揺らぎ間の情報の流れについて桂ら(2006)の検討では心拍数・血圧の揺らぎの寄与は約35%であり、残りの65%の情報は脳内で生成されている可能性があることが示された。脳内の生成源には局所的なエネルギー代謝や脳循環調節が考えられる。心拍数に関しては覚醒時の結果を利用することで、睡眠時におけるこれらの変数間の情報の流れを明らかにし、2つのケースを比較する。

実験には事前にインフォームドコンセントの得られた健康成人12名(22~43歳)が参加した。睡眠計測は14:00-16:00の時間帯に実施された。光トポグラフィ(ETG-7000、日立メディコ社)でHbCCを全頭88箇所から記録し、脳波を国際10-20法に基づくC3、C4、O1、O2から単極誘導記録した。その他、水平眼球運動、頤筋電図も同時に記録した(EEG-1000、日本光電社)。平均血圧(MAP)はフォトプレスチモグラフィ(Finometer, Finapres Medical Systems社)を用いて計測した。データ解析では、脳波にバンドパスフィルタをかけて α 波(7.5-11.5Hz)、 σ 波(12-16Hz)の各成分の振幅変動を求めた上で、3種の信号(oxy-Hb、脳波の振幅変動、平均血圧)の間でエポック毎(120秒/epoch)の相関を調べた。連続したエポックで高い相関が得られたデータを α 波、 σ 波で各1例選択した。

必要な場合にはリサンプリングを行ない、サンプリング周波数が10Hzとなるように調整した。すべてのデータに0.02-0.5Hzのバンドパスフィルタを施し、解析用データとした。

3変数X, Y, Z系で、XからYへの情報移動量は移動エントロピー:

$$TE(X, Y, \tau) = \left\langle \log_2 \frac{p_{Y|YX}(y(t+\tau) | y(t), x(t))}{p_{Y|Y}(y(t+\tau) | y(t))} \right\rangle_t \quad (1)$$

で与えられる (Schreiber 2000)。ここで、 $\langle \cdot \rangle_t$ は時間平均を表す。変数 Z の影響を除いた X から Y への固有な情報移動量は内因性移動エントロピー ITE:

$$ITE(X, Y, \tau; Z) = \left\langle \log_2 \frac{p_{Y|YZX}(y(t+\tau) | y(t), z(t), x(t))}{p_{Y|YZ}(y(t+\tau) | y(t), z(t))} \right\rangle_t \quad (2)$$

を用いて評価した (Schreiber 2000)。評価に必要な確率密度関数はカーネル推定で求めた。移動時間は 0.5 秒ごとに最大 20 秒まで考慮し、 α -Hb、脳波の振幅変動、血圧の3変数から作られる6通りの組み合わせについて TE、ITE を求めた。

得られた情報移動量の有意性は、2 種のサロゲートデータを用いて検討した。ランダムシャッフル (RS) サロゲートデータでは帰無仮説は「得られた情報移動は無相関な確率的プロセスから生じる」となり、フーリエ変換 (FT) サロゲートデータでは帰無仮説は「得られた情報移動は線形な相関を有する確率的プロセスから生じる」となる。サロゲートデータは各 25 組生成し、それらにより計算された TE 値 ITE 値は正規分布に従うと仮定した。これらの検討により、情報移動が有意であるかどうかを判定し、有意な場合、その源には線形なプロセスがあるのか、それとも非線形なプロセスがあるのかを推定することが可能になる。

まず図 3-19 に解析対象データの一例: α 波振幅、平均血圧、酸素化ヘモグロビン濃度変化と対応する FT サロゲートデータを示した。なお各データは正規化済みである。

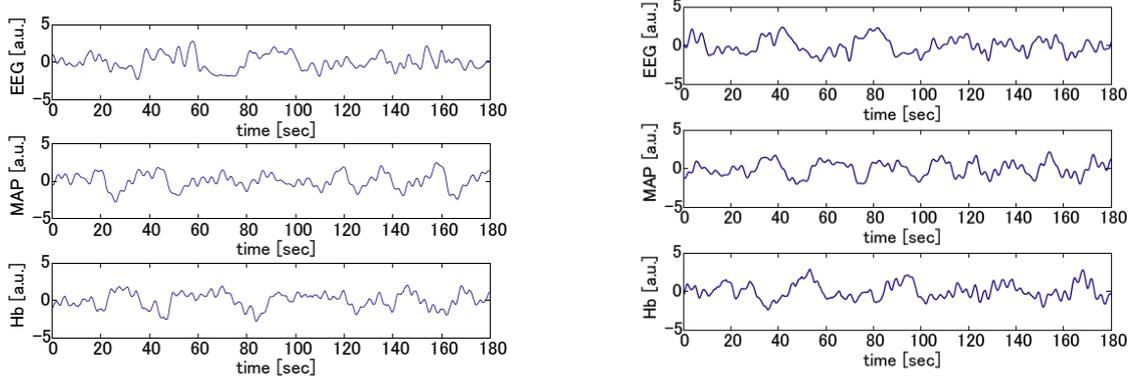


図 3-19 解析対象のデータ例. α 波振幅, 平均血圧, 酸素化ヘモグロビン濃度変化 (左図) と対応する FT サロゲートデータ (右図).

以下に情報移動解析の結果をまとめる。

(A) α 波振幅・平均血圧・酸素化ヘモグロビン系

各変数の組で支配的な流れが存在する。それは α 波振幅 \rightarrow 平均血圧、平均血圧 \rightarrow 酸素化ヘモグロビン、 α 波振幅 \rightarrow 酸素化ヘモグロビンという流れである。このことからこれらの3変数間では

α 波振幅が情報湧き出し、酸素化ヘモグロビンが情報吸い込み、平均血圧が情報通過点の役割を担う。FT サロゲートデータを使った検討で、1%有意の最大情報移動量を示す移動時間では、酸素化ヘモグロビンの起源について図 3-20 の左図に示す関係があることがわかる。有意性が認められるということは関係性になんらかの非線形性を含むことを示唆するが、実際にはそれは僅かで概ね線形的である。心拍数について覚醒時の結果[4]を仮定すると、酸素化ヘモグロビン濃度は平均血圧、心拍数から合わせて 44%、 α 波振幅から 23%、その他から 33%の情報を受け取っていることになる。式で表すと

$$\text{oxy-Hb} = 0.23 * \text{EEG}(\alpha) + 0.17 * \text{MAP} + 0.17 * \text{HR} + 0.10 * \text{MAP} : \text{HR} + 0.33 * \text{others} \quad (3)$$

となる。ここでその他の候補としては他の脳波成分(神経活動)或いは脳循環調節が考えられる。

(B) σ 波振幅・平均血圧・酸素化ヘモグロビン系

σ 波の場合は、平均血圧→ σ 波振幅を除いて各変数の組で支配的な流れが存在しなかった。このことは、これらの3変数間では情報湧き出し、情報吸い込み、情報通過点の役割が固定化されていないことを示す。FT サロゲートデータを使った検討で、1%有意の最大情報移動量を示す移動時間では、酸素化ヘモグロビンの起源について図 3-20 の右図に示す関係があることがわかる。有意性が認められるが、実際にはそれは僅かで概ね線形的であることは α 波の場合と同様である。ここでも心拍数について覚醒時の結果[4]を仮定すると、酸素化ヘモグロビン濃度は平均血圧、心拍数から合わせて 39%、 α 波振幅から 14%、その他から 47%の情報を受け取っていることになる。式で表すと

$$\text{oxy-Hb} = 0.14 * \text{EEG}(\sigma) + 0.12 * \text{MAP} + 0.17 * \text{HR} + 0.10 * \text{MAP} : \text{HR} + 0.47 * \text{others} \quad (4)$$

となる。ここでその他の候補は α 波の場合と同様である。Uchida-Ota(2008)より上記ケース (A) は睡眠ステージ 2 から 1 への移行期に対応している可能性が高く、本ケース (B) は睡眠ステージ 2 から 1 への移行期に対応している可能性が高い。2つのケースで酸素化ヘモグロビン濃度変化が有する情報の成り立ちが異なったことは興味深い。特にケース (A) は情報移動が単方向であったのに対して、ケース (B) は双方向的であった。入眠期において resting network が壊れ、そのことが意識の消失と関連するのではないかという仮説が最近提出されている(Massimini et al. 2005)。上記の差異は皮質下、皮質レベルでダイナミックな変化がおきている可能性も示唆している。

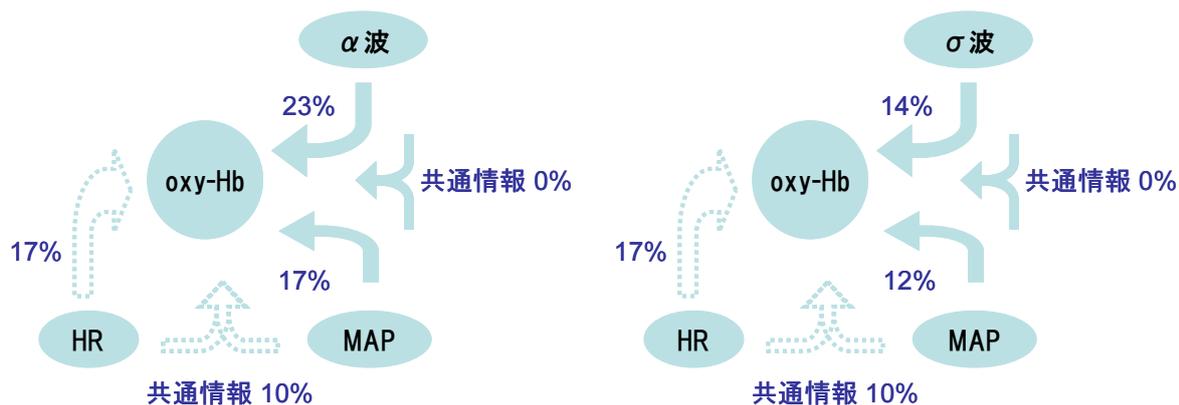


図 3-20 α 波振幅・平均血圧・酸素化ヘモグロビン系(左)と σ 波振幅・平均血圧・酸素化ヘモグロビン(右)における酸素化ヘモグロビンの情報の成り立ち. 各矢印は、点線が覚醒時の情報で、塗りつぶしが睡眠時の情報である。

唾液中の睡眠関連物質の分析

(平林、牧、小泉：第56回質量分析総合討論会、つくば、2008で発表)

メラトニンは脳の松果体から分泌される、睡眠と深く関係している物質である。メラトニンの分泌には概日リズムがあり、睡眠リズムをコントロールされている。睡眠リズムは、睡眠制御機構が成熟する生後数ヶ月で確立すると言われており、メラトニンの分泌パターンが睡眠の発達の指標になる可能性がある。メラトニンは、脳の松果体でセロトニンから生合成される。セロトニンも発達や生体リズムに関与すると言われており、分泌にやはり概日リズムがある。睡眠に関わるこれら物質は、採血することにより分析は可能だが、乳幼児をはじめ子供の場合は血液検査は負担が大きいため、唾液の分析に注目した。唾液は、血液とほぼ同成分が含まれることが知られている。しかし唾液中濃度は、メラトニンで血中の約30%と低い。そこで、高感度で複数成分を同時に分析できる液体クロマトグラフ/質量分析装置(LC/MS)を用い、まず成人の唾液を用い、唾液中のメラトニン、セロトニンの日内変動を確認する。

唾液試料は、健康な成人1名から、起床から就寝までの間1時間おきに2日間(日曜～月曜)採取した。卓上遠心器を用いて固形物を除去した唾液1 mLを、マニュアルインジェクターを用いてLCシステムの除タンパクカラム(CAPCELL PAK MF C8, 資生堂)に導入する。LCの移動相溶液には5 mMギ酸アンモニウム水溶液を用い、流量は2 mL/minである。タンパクが排出された後に流路を切替え、オンライン固相抽出カラム(Oasis WCX, Waters)に導入する。その後、再び流路を切替え、流量0.2 mL/minで移動相溶液に80 mMギ酸アンモニウム溶液(水/メタノール=30/70%, v/v)を用い、2本連結した分析カラム(CAPCELL PAK SCX及びC18 AQ, 資生堂)に導入し分離した後、質量分析装置に導入し分析する。

図3-21に、(a)平日(月曜)及び(b)休日(日曜)に採取した成人唾液中に含まれるメラトニン及びセ

ロトニン濃度を示す。起床及び就寝時刻の違いや状況により、唾液採取できなかった場合は空欄になっている。灰色のバーがメラトニン、白いバーがセロトニンを示し、横軸は採取時刻、縦軸は唾液中濃度(pg/mL)である。メラトニンは朝と夜に濃度が高い傾向、セロトニンは午前中に濃度が高い傾向が見られた。一般に、メラトニンは朝と夜に分泌量が多く、セロトニンは午前中に分泌量が多いと言われており、同様の傾向を示している。メラトニン濃度の最大値は、屋外が暗くなった後の平日19時の10.5 pg/mL、セロトニンの最大値は、朝食後の時間帯である平日9時の7.8 ng/mLだった。

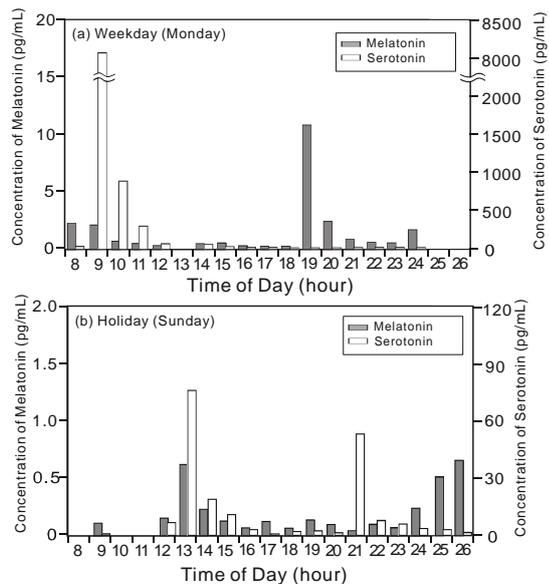


図 3-21 唾液中のメラトニン、セロトニンの濃度変化

メラトニン分泌には光が関係すると言われていたが、夜でも明るい室内で唾液採取しているため、屋外の暗さと唾液中濃度を関係付けることはできない。同様に、セロトニンは脳以外に腸管からも分泌されるので食事との関係が示唆されるが、まだ1例報告なので関係は明らかではない。

以上により、LC/MS により、唾液中のメラトニン、セロトニン、CZ、及び CS を同時に分析し、各々の成分の1日の分泌リズムも確認できた。

(D) 発達障害への応用

聴覚障害児における脳機能計測

(佐藤、敦森、平林、牧、安達、坂田:第2回日本小児耳鼻咽喉科学会、仙台、2007で発表)

健常新生児では、ほぼ全てのケースで音声刺激に対する脳活動反応が得られることが示された。本研究では、光トポグラフィ計測の新生児聴覚検査への応用可能性を検討するため、聴覚障害児の脳活動計測を試みた。

埼玉小児医療センター倫理委員会の認可を得て、聴覚障害児を含む乳幼児10例に対して光トポグラフィ計測を行った。脳活動刺激として、10秒間の日本語音声を20～30秒間の空白期間を挟んで繰り返し呈示した。呈示方法は、音声スピーカーおよび骨導スピーカーを用いて、それぞれ気導刺激 (air 条件) および骨導刺激 (bone 条件) とした。脳活動を示す大脳皮質のヘモグロビン濃度変化信号 (oxy-Hb 信号および deoxy-Hb 信号) は、光トポグラフィ (ETG7000, 日立メディコ) により

頭部全域の 80 点から計測した。各データについて体動アーチファクトの有無を判定し、有効データ率が 5 割以上だった聴覚障害児 2 例の oxy-Hb 信号について重点的に解析を進めた。

中等度難聴の被験者1(生後 14 日の女児、中耳奇形による伝音性難聴、ABR(聴性脳幹反応)測定による聴力:左右 60 dB)について解析した結果、気導刺激 70 dB に対しては有意な脳活動が見られなかったが、気導刺激 90 dB に対しては聴覚野付近に有意な活動が示された(図 3-22(a))。更に、骨導刺激を与えた場合、気導刺激に対する活動部位を含む広範囲の領域が活動した。一方、重度難聴の被験者2(生後 25 日の男児、サイトメガロウィルス感染による感音性難聴、ABR測定による聴力:左右 100 dB で無反応)について解析した結果、気導刺激 90 dB、骨導刺激ともに有意な脳活動が見られなかった(図 3-22(b))。

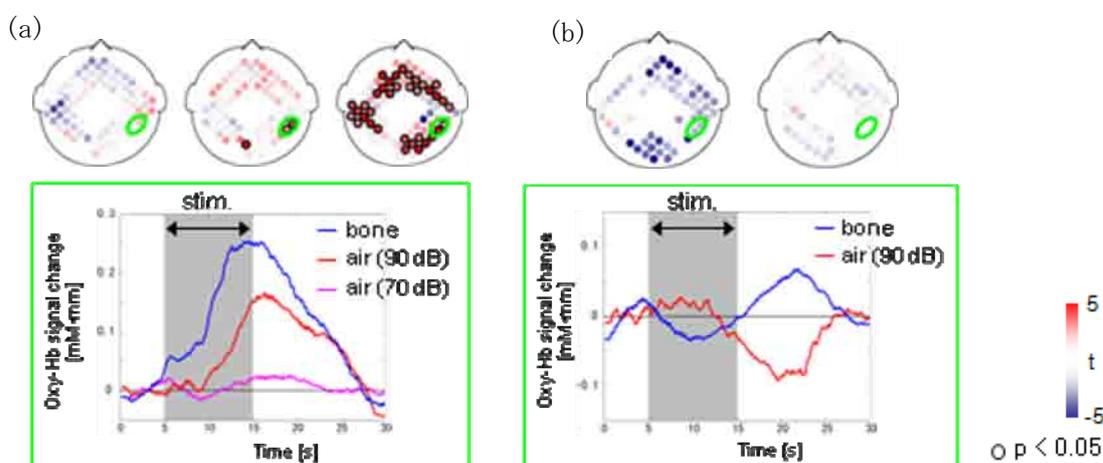


図 3-22 難聴児 2 例における脳活動部位(上段)と右側頭部(緑の○で囲んだ部位)における oxy-Hb 信号時間変化(下段)。(a)中等度難聴の被験者1および(b)重度難聴の被験者2の結果。

光トポグラフィ計測で得られた脳活動データが、標準的な聴覚検査技術である ABR を用いた確定診断と一致した傾向を持つことが示された。特に、被験者1の右側頭部が、気導刺激の音圧レベルに応じて活動し、かつ骨導刺激に対しても強く反応したことは、聴覚検査法についての有用な示唆を与える。一方、頭部サイズの大きい年齢の被験者や、体動が大きい被験者ではデータがうまくとれないケースが見られた。有効データの取得率を向上させる技術的課題はあるものの、本研究から新生児聴覚検査における光トポグラフィの有用性が示された。

(2) 研究成果の今後期待される効果

光トポグラフィ及び脳波は安全で拘束性が低いので、新生児や乳児の脳機能計測に最適であり、本研究で開発された脳機能イメージング技術及び解析方法は、今後この分野で使用され、研究の発展に寄与することが期待される。さらに、本研究で得られた言語機能や睡眠に関する知見は、新生児の脳発達研究体系の一部となることが期待できる。

§4 研究参加者

①多賀グループ

	氏名	所属	役職	研究項目	参加時期
○	多賀 巖太郎	東京大学大学院教育学研究科	教授	東大グループのすべての研究項目	H15.10～H21.3
*	渡辺 はま	東京大学大学院教育学研究科 日本学術振興会(ウプサラ大学)	CREST 研究員 海外特別研究員	記憶発達など	H16.1～H21.3
*	保前 文高	東京大学大学院教育学研究科 日本学術振興会 首都大学東京大学院	CREST 研究員 研究員 助教	音声知覚発達など	H16.4～H21.3
*	浅川 佳代	東京大学大学院教育学研究科	CREST 技術員	脳機能イメージング手法の改善など	H16.1～H21.3
	中野 珠実	東京大学大学院教育学研究科	大学院生	馴化脱馴化	H16.4～H21.3
	谷部 好子	東京大学大学院教育学研究科	大学院生	成人運動感覚	H16.4～H21.3
	池上 剛	東京大学大学院教育学研究科	大学院生	成人運動感覚	H19.4～H21.3
*	岡部 直子	東京大学大学院教育学研究科	CREST 事務員		H16.4～H17.3
*	佐治 量哉	東京大学大学院教育学研究科 玉川大学	CREST 研究員 助教	脳波など	H17.4～H21.3
	島 義雄	葛飾赤十字産院小児科	部長	未熟児、新生児における脳の機能的発達	H17.4～H21.3
*	桃井 怜	東京大学大学院	事務員		H17.4～H18.3
*	中野 尚子	東京大学大学院教育学研究科	CREST 研究補助員	随意的運動の発達	H20.10～H21.3

*	丸山 慎	東京大学大学院教育学研究科	CREST 研究補助員	音声知覚発達	H20.10～H21.3
	高谷 理恵子	福島大学大学院	准教授	随意的運動の発達	H20.10～H21.3
	木原 秀樹	長野県立こども病院	理学療法士	随意的運動の発達	H20.10～H21.3

②小西グループ

	氏名	所属	役職	研究項目	参加時期
○	小西 行郎	東京女子医科大学 同志社大学	教授 教授	女子医大グループのすべての研究項目	H15.10～H21.3
	呉 東進	東京女子医科大学 同志社大学	准教授 准教授	未熟児・新生児における脳の機能的発達／新生児・未熟児の周産期リスクと脳活動	H16.10～H21.3
	平澤 恭子	東京女子医科大学	講師	多チャンネル脳波計による新生児事象関連電位の計測	H15.10～H21.3
*	乙部 貴幸	東京女子医科大学 仁愛女子短期大学	CREST 研究員 講師	新生児乳児における視線計測	H17.4～H21.3
	小濱 雅則	東京女子医科大学大学院	大学院生	未熟児・新生児における脳の機能的発達／新生児・未熟児の周産期リスクと脳活動	H17.4～H21.3
*	伊藤 雅子	東京女子医科大学	CREST 研究補助員	脳波計測	H16.7～H20.9
	長谷川 武弘	東京女史医科大学大学院 お茶の水女子大学	大学院生 講師	哺乳吸啜時の脳機能計測	H15.10～H21.3
	中島 やよひ	東京女史医科大学	助手		H15.10～H17.3
	坪倉 ひふみ	東京女史医科大学	助手		H16.5～H17.3
	栗原 真紀子	東京女史医科大学	研究生		H15.10～H16.3
	加藤 正晴	東京女子医科大学 同志社大学	助教		H17.4～H21.3
	小西 郁生	京都大学	教授		H20.10～H21.3

③牧グループ

	氏名	所属	役職	研究項目	参加時期
○	牧 敦	(株)日立製作所基礎研究所	主管 研究員	光トポグラフィ技術	H15.10～
	木口 雅史	(株)日立製作所基礎研究所	主任 研究員	光トポグラフィ技術	H16.4～
	平林 由紀子	(株)日立製作所基礎研究所	主任 研究員	新生児用光トポグラフィプローブの開発	H15.10～
	佐藤 大樹	(株)日立製作所基礎研究所	研究員	言語知覚の研究	H15.10～
	敦森 洋和	(株)日立製作所基礎研究所	研究員	乳児用光トポグラフィプローブの開発	H16.4～
*	内田 真理子	JST	CREST 研究員	睡眠レベルの研究	H16.9～
	田中 尚樹	(株)日立製作所基礎研究所	主任 研究員	揺らぎ解析	H18.6～
	山崎 享子	(株)日立製作所基礎研究所	研究 補助員		H18.4～
	田子 英子	(株)日立製作所基礎研究所	事務員		H18.4～H20.3
	藤井 綾子	(株)日立製作所基礎研究所	事務員		H18.4～H20.3
	小西 郁生	(独)信州大学医学部医学科産科婦人科学	教授	被験者リクルート及び臨床的判断	H17.10～H19.9
	金井 誠	(独)信州大学医学部保健学科	教授	新生児臨床的判断	H17.10～
	塩沢 丹里	(独)信州大学医学部医学科産科婦人科学	教授	新生児臨床的判断	H19.10～
	芦田 敬	(独)信州大学医学部医学科産科婦人科学	助手	被験者リクルート及び臨床的判断	H17.10～

	小池 健一	(独)信州大学医学部医学科小児科学	教授	乳児臨床的判断	H17.10～
	吉田 崇将	東京工業大学大学院理工学研究科	大学院生 D3	揺らぎ解析	H18.6～H20.3
	坂田 英明	目白大学・埼玉小児医療センター耳鼻咽喉科	教授 医師	被験者リクルート及び臨床研究	H19.6～
	安達 のどか	埼玉小児医療センター耳鼻咽喉科	医師	被験者リクルート及び臨床研究	H19.6～
	仙石 淳子	東京女子大学大学院理工学研究科	大学院生 D1	揺らぎ解析	H20.5～

§ 5 招聘した研究者等

氏名 (所属役職)	招聘の目的	滞在先	滞在期間
Kalle Matias Kotilahti (ヘルシンキ工科大学 生体医用工学研究室 研究員)	15 th International Conference on Infant Studies (平成18年6月19日～23日までウエスティン都ホテル京都にて開催) において研究代表者が主催するワークショップでの講演を行う。 ・光トポグラフィを用いた脳科学研究に関するディスカッションと情報交換を行う。	ウエスティン都ホテル京都	H18年6月19日～24日
James C. Galloway (デラウェア大学 准教授)	運動の発達と障害に関するディスカッションと情報交換を行う。	東京大学	H21年1月8日～9日

§ 6 成果発表等

(1)原著論文発表 (国内(和文)誌 1 件、国際(欧文)誌 16 件)

【多賀グループ】

1. 渡辺はま、多賀巖太郎:乳児の身体運動から見る神経機能および認知機能の発達. 人間環

境学研究 4, 45-60 (2006).

2. Homae, F., Watanabe, H., Nakano, T., Asakawa, K. & Taga, G.: The right hemisphere of sleeping infant perceives sentential prosody. *Neuroscience Research* 54, 276-280 (2006).
3. Watanabe, H. & Taga, G.: General to specific development of movement patterns and memory for contingency between actions and events in young infants. *Infant Behavior and Development* 29, 402-422 (2006).
4. Taga, G. & Asakawa, K.: Selectivity and localization of cortical response to auditory and visual stimulation in awake infants aged 2 to 4 months. *NeuroImage* 36, 1246-1252 (2007).
5. Kushiro, K., Taga, G. & Watanabe, H.: Frame of reference for visual perception in young infants. *Experimental Brain Research* 183, 523-529 (2007).
6. Homae, F., Watanabe, H., Nakano, T. & Taga, G.: Prosodic processing in the developing brain. *Neuroscience Research* 59, 29-39 (2007).
7. Taga, G., Homae, F. & Watanabe, H.: Effects of source-detector distance of near infrared spectroscopy on the measurement of the cortical hemodynamic response in infants. *NeuroImage* 38, 452-460 (2007).
8. Nakano, T., Watanabe, H., Homae, F. & Taga, G.: Prefrontal cortical involvement in young infants' analysis of novelty. *Cerebral Cortex* 19, 455-463 (2009).
9. Watanabe, H., Homae, F., Nakano, T. & Taga, G.: Functional activation of diverse regions of the developing brain of the human infants. *NeuroImage* 43, 346-357 (2008).
10. Ikegami, T. & Taga, G.: Decrease in cortical activation during learning of a multi-joint discrete motor task. *Experimental Brain Research* 191, 221-236 (2008).
11. Yabe, Y. & Taga, G.: Treadmill locomotion captures visual perception of apparent motion. *Experimental Brain Research* 191, 487-494 (2008).
12. Watanabe, H. & Taga, G.: Flexibility in infant actions during arm- and leg-based learning in a mobile paradigm. *Infant Behavior and Development* 32, 79-90 (2009).
13. Nakano, T., Homae, F., Watanabe, H., Taga, G.: Anticipatory cortical activation proceeds auditory events in sleeping infants. *PLoS ONE* 3, e3912 (2008).

【小西グループ】

14. Go, T., & Konishi, Y.: Neonatal oral imitation in patients with severe brain damage. *PLoS ONE* 3, e3668 (2008).

【牧グループ】

15. Sato, H., Tanaka, N., Uchida, M., Hirabayashi, Y., Kanai, M., Ashida, T., Konishi, I. & Maki, A.: Wavelet analysis for detecting body-movement artifacts in optical topography signals. *NeuroImage* 33, 580-587 (2006).
16. Uchida-Ota, M., Tanaka, N., Sato, H. & Maki, A.: Intrinsic correlations of electroencephalography rhythms with cerebral hemodynamics during sleep transitions.

NeuroImage 42, 357-368 (2008).

17. Hirabayashi, Y., Sato, H., Uchida-Ota, M., Nakai, A. & Maki, A.: Technique for designing and evaluating probe caps used in optical topography of infants using a real head model based on three dimensional magnetic resonance images. *Review of Scientific Instruments* 79, 066106 (2008).

(2) 学会発表 (国際学会発表及び主要な国内学会発表)

① 招待講演 (国内会議 19 件、国際会議 9 件)

【多賀グループ】

1. 多賀巖太郎: JST 異分野研究者交流促進事業ワークショップ「揺らぎと生命」年 2004 年 7 月 23 日, 滋賀
2. 多賀巖太郎: 脳と身体の初期発達. 日本認知科学会, 2004 年 7 月 30 日, 東京
3. 多賀巖太郎: 近赤外光トポグラフィーによる乳児期の脳機能発達研究. 第7回日本ヒト脳機能マッピング学会, 2005 年 3 月 20 日, 東京
4. 多賀巖太郎: 発達脳科学の現状. 日本家庭科教育学会第48回大会, 2005 年 6 月 25 日, 前橋
5. 多賀巖太郎: 乳児における発達脳科学研究. 脳の世紀シンポジウム, 2005 年 9 月 21 日, 東京
6. 多賀巖太郎: 脳と身体の初期発達. 行動発達研究会第4回研修会, 2005 年 11 月 26 日, 東京
7. 多賀巖太郎: 乳児における学習と脳. 国際高等研究所、学習の生物学第9回研究会, 2005 年 12 月 27 日, 京都
8. 多賀巖太郎: 脳と身体の発達のダイナミクス. 立教大学 RARC 心理プロジェクト公開シンポジウム, 2006 年 3 月 31 日, 新座
9. 多賀巖太郎: 初期発達のダイナミクス. インテリジェンスダイナミクス 2006, 2006 年 4 月 7 日, 品川
10. 多賀巖太郎: 乳児の運動発達について. 第65回めまい平衡医学会, 2006 年 11 月 16 日, 東京
11. 多賀巖太郎: 光で探る乳児の心の発達. いのちの科学フォーラム, 2007 年 1 月 13 日, 京都
12. 多賀巖太郎: 知覚の初期発達. 統数研研究会動的システムの情報論6, 2007 年 2 月 8 日, 東京
13. 多賀巖太郎: 運動と知覚における自由度の分化と統合. 臨床理学療法研究会設立十周年記念講演会, 2007 年 12 月 23 日, 京都

14. 多賀巖太郎: 乳幼児教育の脳科学. 特別支援教育と脳科学第1回セミナー, 2008年3月8日, 東京
15. 多賀巖太郎: 発達から探る脳の構成原理と動作原理. 第48回生物物理夏の学校, 2008年7月21日, 八王子
16. 保前文高: 言語の研究・教育と脳科学との接点. 日本英文学会第78回大会, 2006年5月20日, 名古屋
17. Taga, G.: Complex systems approach to motor, perceptual and cognitive development in early infancy. International Conference on Infant Studies, 2004, Chicago, USA
18. Taga, G.: Functional brain development in early infancy. International Symposium on Research on Learning & Education based on Neuroimaging, 2004, Tokyo
19. Taga, G.: Functional brain development in early infancy. The 3rd RECBS-Hokudai symposium, 2005年12月6日, Sapporo
20. Taga, G.: Being and becoming human: a dynamical systems perspective on development of brain and behavior. Nishinomiya-Yukawa Memorial International Symposium: what is life? The next 100 years of Yukawa's dream, 2007年10月16日, Kyoto, Japan
21. Taga, G.: Nonlinear dynamics of human neuro-musculo-skeletal system from real-time control to development. The 2nd MEI International Symposium on the Worldwide Challenge to Physiome and Systems Biology, 2007年12月8日, Osaka, Japan
22. Taga, G.: Mind and brain in young infants. Asia-pacific conference on mind brain and Education, 2008年12月25日, Nanjing, China

【牧グループ】

23. 牧敦, 佐藤大樹, 桂卓成, 山本剛, 川口英夫, 小泉英明, 小幡亜希子, 森本兼曩: 脳科学からのストレス理解. 日本産業ストレス学会, 2003年11月29日, 東京
24. 牧敦, 木口雅史, 佐藤大樹, 桂卓成, 敦森洋和, 山本剛, 山本由香里, 平林由紀子, 田中尚樹, 小幡亜希子, 川口英夫, 小泉英明: 発達科学におけるニューロイメージングの役割. 認知科学会, 2004年12月11日, 東京
25. 牧敦, 木口雅史, 田中尚樹, 平林由紀子, 佐藤大樹, 桂卓成, 小幡亜希子, 敦森洋和, 舟根司, 内田真理子, 淵野裕, 小泉英明: 光と脳科学—その応用と展望—. 第47回日本生体医工学会大会, 2008年5月9日, 神戸
26. 牧敦, 木口雅史, 佐藤大樹, 桂卓成, 敦森洋和, 山本剛, 山本由香里, 平林由紀子, 田中尚樹, 小幡亜希子, 川口英夫, 小泉英明: Development of near infrared-light spectroscopic topography - Novel imaging modality for higher order function of the human brain. The 2nd Asian and Pacific Rim Symposium on Biophotonics, 2004年12月15日, 台湾
27. 牧敦, 木口雅史, 田中尚樹, 佐藤大樹, 平林由紀子, 桂卓成, 小幡亜希子, 敦森洋和, 舟根司, 内田真理子, 小泉英明: Development of Optical Topography and its applications. 2008 Asia-Pacific Conference on Mind Brain and Education, 2008年10月27日, 中国

28. Sato, H., Atsumori, H., Hirabayashi, Y., Kiguchi, M., Maki A., and Koizumi: H., Optical Topography Opens up New Possibilities for Neuroeducation. Third Summer IMBES Workshop on “Neuroeducation: New Perspectives in Teaching and Learning”, 2008年07月14-16日, Italy

② 口頭発表 (国内会議 16 件、国際会議 10 件)

【多賀グループ】

1. 多賀巖太郎: 赤ちゃんの脳研究から考える発達と学習. 第7回日本赤ちゃん学会, 2007年6月30日, 埼玉
2. 保前文高: 乳児における音声聴覚情報処理: 発達過程にある脳にとっての聴覚情報と記憶. ワークショップ「発達脳における知覚・学習・記憶」日本心理学会第71回大会, 2007年9月18日, 東京
3. 渡辺はま: 赤ちゃんは何に気づいているのか. ワークショップ「赤ちゃん和世界」日本心理学会第71回大会, 2007年9月18日, 東京
4. 渡辺はま: 乳児における「世界」の知覚. ワークショップ「発達脳における知覚・学習・記憶」日本心理学会第71回大会, 2007年9月18日, 東京
5. 佐治量哉, 平澤恭子, 伊藤雅子, 小西行郎, 多賀巖太郎, 楠田聡: 新生児未熟児の脳波包絡線の発達の变化—脳は脳絡線による成熟度の判定は可能か? 第50回日本小児神経学会総会, 2008年5月30日, 東京
6. 谷部好子, 多賀巖太郎: トレッドミル歩行により誘発される視覚性運動知覚への経験による影響. 転倒予防医学研究会第5回研究集会, 2008年10月5日, 東京
7. Saji, R., Taga, G. & Saji, N.: Local Complexity and Nonstationary Nature of Electroencephalogram. The 1st International Conference on Complex Medical Engineering, 2005年5月16-18日, Takamatsu, JPN
8. Taga, G.: Dynamical complexity of spontaneous movements in young infants. International Conference on Infant Studies, 2006年6月21日, Kyoto, Japan
9. Taga, G., Asakawa, K., Watanabe, H. & Homae, F.: Sleep-wake differences in visual and auditory activation of the brain in the first year of life. International Conference on Infant Studies, 2006年6月21日, Kyoto, Japan
10. Homae, F., Watanabe, H., Nakano, T. & Taga, G.: Prosodic development in the infant brain. International Conference on Infant Studies, 2006年6月21日, Kyoto, Japan
11. Watanabe, H., Taga, G., Homae, F. & Nakano, T.: Functional imaging of the occipital and prefrontal cortex of 3-month-olds during visual perception. International Conference on Infant Studies, 2006年6月22日, Kyoto, Japan
12. Taga, G.: General to specific development of perception, action and memory. 14th International conference on perception and action, 2007年7月4日, Yokohama, Japan
13. Taga, G.: Applications of NIR optical topography to observing functional brain development in early infancy. International Mind, Brain, and Education Society Conference, 2007年11月3日,

Fort Worth, USA

【小西グループ】

14. 平澤恭子,小西行郎: ADHD 児における AXtype continuous performance performance test の有用性とその電気生理学的背景. 第47回日本小児学会総会,2005年5月19日, 熊本
15. 呉 東進,小西行郎: 重症心身障害児(者)の口の模倣(新生児模倣)第一報. 第109回日本小児科学会学術集会 2006, 金沢
16. 呉 東進,下川英子,小西行郎: 重症心身障害児(者)の口の模倣 第二報. 第48回日本小児神経学会, 2006年, 熊本
17. 呉 東進,下川英子,森優子,小西薫,小西行郎: 常同運動を利用した随意運動. 第49回日本小児神経学会, 2007年, 大阪
18. Go, T., Yamaoka, M., Shimokawa, E., Hoshide, M., Kobe, H., Shinoda, H., Uchida, K., Hagiwara, A., Sato, M. & Konishi, Y.: Neonatal oral imitation in patients with severe motor dysfunction. Europaediatrics Barcelona, 2006年10月7-10日, Spain
19. Go, T., Shimokawa, E., & Konishi, Y.: Music Therapy Based on Baby Science (Baby-Science-Based Music Therapy). 7th European Music Therapy Congress, 2007年8月15-19日, Eindhoven, Netherland
20. Go, T.: From stereotyped rhythm to movement. 9th Annual Conference of America Music Therapy Association, November 2007年11月16日, Kentucky

【牧グループ】

21. 牧敦, 木口雅史, 佐藤大樹, 桂卓成, 敦森洋和, 山本剛, 山本由香里, 平林由紀子, 田中尚樹, 小幡亜希子, 川口英夫, 小泉英明: OPTICAL TOPOGRAPHY FOR NONINVASIVE IMAGING OF HUMAN BRAIN FUNCTIONS - Novel imaging modality for higher order function -. 13th International Conference on Solid State Sensors, Actuators and Microsystems, 2005年06月06日, 韓国, ソウル
22. 牧敦, 小泉英明, 平林由紀子, 佐藤大樹, 敦森洋和, 市川祝善, 山下優一: 発達科学における光トポグラフィの役割. 国内・海外の新生児聴覚スクリーニングの現状と療育, 2005年07月24日
23. 牧敦: 光トポグラフィによる脳科学の展開. 第25回光産業技術シンポジウム, 2005年10月31日.
24. 佐藤大樹,田中尚樹,内田真理子,平林由紀子,金井誠,芦田敬,小西郁生: 新生児の光トポグラフィ信号における体動アーチファクト判定方法. 日本光学会年次学術講演会 OJ2005, 2005年11月24日.
25. 佐藤大樹, 敦森洋和, 平林由紀子, 牧敦, 安達のどか, 坂田英明: 脳機能イメージング法「光トポグラフィ」による新生児聴覚診断の可能性. 第2回日本小児耳鼻咽喉科学会, 2007年6月23-24日, 仙台

26. 平林由紀子, 牧敦, 小泉英明: カラムスイッチングLC/MSを用いた唾液中メラトニン及びセロトニンの分析. 第32回日本医用マススペクトル学会年会, 2007年9月27-28日, 京都

③ ポスター発表 (国内会議 37 件、国際会議 30 件)

【多賀グループ】

1. 多賀巖太郎, 浅川佳代, 渡辺はま, 久代恵介: 乳児期における大脳皮質の大域的及び局所的活動-睡眠・覚醒時の視聴覚応答の光トポグラフィー計測-. 第4回日本赤ちゃん学会, 2004年4月25日, 京都
2. 渡辺はま, 多賀巖太郎, 久代恵介, 浅川佳代: 乳児の自発運動パターンと記憶に関する発達的变化: モビール課題を用いて. 第4回日本赤ちゃん学会, 2004年4月25日, 京都
3. 久代恵介, 多賀巖太郎, 渡辺はま, 浅川佳代: 乳児期の運動知覚における頭部・身体および重力座標系の関わり. 第4回日本赤ちゃん学会, 2004年4月25日, 京都
4. 保前文高, 渡辺はま, 中野珠実, 浅川佳代, 多賀巖太郎: 睡眠時の乳児における音言語刺激に対する皮質活動. 第9回認知神経科学学会, 2004年7月11日, 東京
5. 渡辺はま, 多賀巖太郎, 久代恵介, 浅川佳代: モビール課題における乳児の四肢運動パターンと記憶. 日本認知科学学会第21回大会, 2004年7月30日, 滋賀
6. 保前文高, 渡辺はま, 中野珠実, 浅川佳代, 多賀巖太郎: 右半球側頭・頭頂葉における音声情報処理の発達的变化-近赤外光トポグラフィーを用いた乳児研究. 第7回日本ヒト脳機能マッピング学会, 2005年3月19日, 東京
7. 中野珠美, 渡辺はま, 浅川佳代, 保前文高, 多賀巖太郎: 乳児の皮質活動における馴化脱馴化-近赤外光トポグラフィーを用いた研究. 第7回日本ヒト脳機能マッピング学会, 2005年3月19日, 東京
8. 多賀巖太郎, 保前文高, 渡辺はま, 浅川佳代: 大脳皮質における視聴覚応答の初期発達. 第5回日本赤ちゃん学会, 2005年7月3日, 札幌
9. 中野珠実, 渡辺はま, 保前文高, 浅川佳代, 多賀巖太郎: 馴化・脱馴化における乳児の前頭葉の活動. 第8回日本ヒト脳機能マッピング学会大会, 2006年3月12日, 岡崎
10. 渡辺はま, 保前文高, 中野珠実, 浅川佳代, 多賀巖太郎: 乳児の視聴覚に関連する皮質活動の機能分化. 第6回日本赤ちゃん学会, 2006年11月, 福井
11. 保前文高, 渡辺はま, 中野珠実, 多賀巖太郎: Hemispheric differences in the activation patterns in the infant brain during auditory stream processing. 第30回日本神経科学大会 Neuro2007, 2007年9月10日, 横浜
12. 池上剛, 平島雅也, 多賀巖太郎, 野崎大地: 離散運動と周期運動の間の非対称な学習転移. 第2回生理学研究所 Motor Control 研究会, 2008年5月, 岡崎
13. 中野珠実, 保前文高, 渡辺はま, 多賀巖太郎: 睡眠中の乳児の脳における聴覚イベントへの準備的活動. 第31回日本神経科学大会, 2008年7月10日, 東京

14. Taga, G., Asakawa, K., Watanabe, H. & Kushiro, K.: Undifferentiated Auditory Response of the Occipital and Temporal Cortex in Sleeping Infants. International Conference on Infant Studies, 2004 年, Chicago, USA
15. Watanabe, H., Taga, G., Kushiro, K. & Asakawa, K.: Infant motor patterns and memory function in the conjugate reinforcement mobile. International Conference on Infant Studies, 2004 年, Chicago, USA
16. Watanabe, H., Taga, G., Kushiro, K. & Asakawa, K.: Effects of previous motor experience on learning for relation between infant voluntary activity and change of environment during the conjugate reinforcement mobile task. 28th International Congress of Psychology, 2004 年, Beijing
17. Taga, G.: Early development of infant brain. JSPS Japanese-American Frontiers of Science Symposium, 2005 年 12 月 10 日, Kanagawa
18. Homae, F., Watanabe, H., Nakano, T., Asakawa, K. & Taga, G.: Pitch Processing in the Right Temporo-Parietal Regions of Early Infants: An Optical Topography Study. Annual Cognitive Neuroscience Society Meeting, 2005 年 4 月 11 日, New York, USA
19. Watanabe, H., Taga, G. & Homae, F.: Cortical activation in prefrontal and occipital areas in 3-month-olds. ESF Research Conference on Brain Development and Cognition in Human Infants, 2005 年 10 月, Acquafredda di Maratea, Italy
20. Saji, R., Watanabe, H. & Taga, G.: Statistical Characteristics of Velocity of Movements of Limbs in Young Infants during the Conjugate Reinforcement Mobile Task. 2005 4th IEEE International Conference on Development and Learning – From Interaction to Cognition-, 2005 年 7 月 19-21 日, Osaka, JPN
21. Homae, F., Watanabe, H., Nakano, T., Asakawa, K. & Taga, G.: Functional Connectivity During Auditory Processing in the Young Infant Brain: An Optical Topography Study. Annual Cognitive Neuroscience Society Meeting, 2006 年 4 月, San Francisco, USA
22. Nakano, T., Watanabe, H., Homae, F., Asakawa, K. & Taga, G.: Brain imaging of habituation and dishabituation in young infants. International Conference on Infant Studies, 2006 年 6 月 21 日, Kyoto, Japan
23. Yabe, Y. & Taga, G.: Treadmill walking affects perceived direction of apparent motion. 14th International conference on perception and action, 2007 年 7 月 2 日, Yokohama, Japan
24. Ikegami, T. & Taga, G.: Decrease in cortical activation during learning of a 3-dimensional multi-joint discrete motor task. Neuroscience 2007, 2007 年 11 月, San Diego, USA

【小西グループ】

25. 乙部貴幸, 小西行郎: 乳児における顔情報処理時の眼球運動追跡: 予備的検討. 第 7 回日本赤ちゃん学会学術集会, 2006 年 6 月 31 日-7 月 1 日, 埼玉
26. 加藤正晴, 乙部貴幸, 小西行郎: 曖昧運動刺激の方向バイアスとその発達的变化. 第 7 回日本赤ちゃん学会学術集会, 2006 年 6 月 31 日-7 月 1 日, 埼玉

27. 乙部貴幸, 加藤正晴, 小西行郎: 乳児における予測的眼球運動の分析. 日本心理学会第71回大会, 2007年9月18-20日, 東京
28. 乙部貴幸, 加藤正晴, 小西行郎: 乳児における予測的眼球運動の制御と発達. 第8回日本赤ちゃん学会学術集会, 2008年4月12-13日, 大阪
29. 呉東進, 下川英子, 森優子, 小西薫, 小西行郎: 常同運動を利用した随意運動 ~レット症候群での検討~. 第49回日本小児神経学会, 2007年7月5-7日, 大阪
30. 呉東進, 小西行郎: 赤ちゃん学の知見に基づくリハビリテーション 第1報 新生児の口の模倣 神経機構について. 第44回日本リハビリテーション医学会, 2007年6月6-8日, 神戸
31. Go, T. & Konishi, Y.: Change of movement and behavior by music in patients with Rett syndrome. 10th International Conference on Music Perception and Cognition, 2008年, Sapporo, Japan
32. Hasegawa, T., Konishi, Y., Hirasawa, K., Maki, A. & Taga, G.: Cerebral Blood Oxygenation Changes over the Occipital and Frontal Cortexes during Sucking in Infants -- An Optical Topographic Study International Conference on Infant Study, 2004年5月5-8日, Chicago
33. Hirasawa, K., Nakajima, Y., Kato, M., Kurihara, M. & Konishi, Y.: Clinical significance of mismatch negativity in healthy and high-risk neonates. International Conference on Infants Study, 2004年5月5-8日, Chicago
34. Nakano, H., Konishi, Y., Taga, G., Takaya, R., Kihara, H., Nakano, J. & Hasegawa, T.: The effect of positioning on general movements of preterm babies. International Conference on Infants Study, 2004年5月5-8日, Chicago
35. Kato, M., Matsumoto, M., Tsubokura, H. & Konishi, Y.: The effect of luminance on saccadic response induced by auditory visual stimuli and the developmental changes of the effect. IMRF, 2005年, Italy.
36. Hasegawa, T., Otobe, T., Nakajima, Y. & Konishi, Y.: Cerebral blood oxygenation changes over the occipital and frontal cortices during sucking in newborn infants -An optical topographic study-. Human Brain Mapping 2006, 2006年7月11-15日, Italy
37. Otobe, T., Hasegawa, T., Go, T. & Konishi, Y.: Changes in cerebral oxygenation during sucking in adult humans: A multichannel NIRS study. Human Brain Mapping 2006, 2006年7月11-15日, Italy
38. Go, T., Shimokawa, E. & Konishi, Y.: Neonatal oral imitation in patients with severe motor dysfunction. 15th Biennial International Conference on Infant Studies, 2006年, Kyoto, Japan
39. Otobe, T., Kato, M., Hasegawa, T. & Konishi, Y.: Developmental and learning effects on anticipatory eye movement in infants, 30th European Conference on Visual Perception, Arezzo, 2007年8月27-31日, Italy,
40. Go, T., Shimokawa, E., Hoshide, M. & Konishi, Y.: Voluntary movement through stereotyped body rocking rhythm in patients with Rett syndrome: Another way of rehabilitation. 25th Internatinal Congress of Pediatrics, 2007年8月25-30日, Athens
41. Go, T. & Konishi, Y.: Relationship between oral imitation and primitive reflexes in patients

with severe brain damage. 17th Meeting of the European Neurological Society, 2007年6月16-20日, Rhodes

【牧グループ】

42. 平林由紀子, 佐藤大樹, 桂卓成, 長谷川武弘, 小西行郎, 金井誠, 小西郁生, 牧敦: 新生児用光トポグラフィ^(R)全脳プローブの改良及び新生児の脳機能計測への適用. 日本赤ちゃん学会第4回学術集会, 2004年4月24日, 京都
43. 平林由紀子, 牧敦, 小泉英明: LC/MS によるヒト唾液の分析. 53回質量分析総合討論会, 2005年5月25日, さいたま
44. 平林由紀子, 佐藤大樹, 内田真理子, 牧敦, 中井昭夫: MRI データを用いた乳児頭部模型及びこれを用いた光トポグラフィプローブの製作. 第5回日本赤ちゃん学会学術集会, 2005年7月2日, 札幌
45. 平林由紀子, 佐藤大樹, 内田真理子, 牧敦: Improvements of Optical Topography to Map Brain Functions of Neonates. Riken & Hitachi Workshop “Nurturing the Brain“, 2005年8月2日, 埼玉
46. 平林由紀子, 佐藤大樹, 内田真理子, 金井誠, 小西行郎, 中井昭夫, 牧敦: 全脳型光トポグラフィによる新生児の言語音声知覚に伴う脳活動計測. 新しい運動機能解析研究会, 2005年11月25日, 東京
47. 平林由紀子, 佐藤大樹, 内田真理子, 金井誠, 小西行郎, 中井昭夫, 牧敦: 光トポグラフィによる新生児の言語音声知覚に伴う脳活動計測. 第29回未来医学研究会, 2006年3月11日, 東京
48. 佐藤大樹, 田中尚樹, 内田真理子, 平林由紀子, 牧敦, 坪倉ひふみ, 金井誠: 新生児の光トポグラフィ計測における体動アーチファクト判定方法. 第5回日本赤ちゃん学会学術集会, 2005年7月2日, 札幌
49. 平林由紀子, 牧敦, 小泉英明: LC/MS による唾液中メラトニン及びセロトニンの分析. 第54回質量分析総合討論会, 2006年5月19日, 大阪
50. Uchida, M. Sato, H. Tanaka, N. Maki, A.: Correlation between optical topography signals and EEG power oscillation during sleep in adults. The 29th Annual Meeting of the Japan Neuroscience Society, 2006年7月20日, Kyoto, Japan
51. 山崎享子, 内田真理子, 小幡亜希子, 桂卓成, 佐藤大樹, 田中尚樹, 牧敦: 脳血液量, 脳動脈脈波, 心拍数に観察される揺らぎの相互関係. 第21回生体・生理工学シンポジウム, 2006年9月18日, 鹿児島
52. 平林由紀子, 牧敦, 小泉英明, 唾液中メラトニン及びセロトニンの分析: LC/MS による検討. 日本赤ちゃん学会第5回学術集会, 2006年11月12日, 福井
53. Uchida, M., Tanaka, N., Sato, H. & Maki, A.: Intrinsic correlates of sleep state transition in EEG rhythms and cerebral hemodynamics. The 30th Annual Meeting of the Japan Neuroscience Society, 2007年9月11日, 横浜

54. 平林由紀子, 牧敦, 小泉英明: 唾液中の内分泌物質濃度の日内変動. 第 56 回質量分析総合討論会, 2008 年 5 月 15 日, つくば
55. 内田(太田)真理子, 吉田崇将, 田中尚樹, 佐藤大樹, 牧敦: ヒト睡眠中の光トポグラフィ信号と脳波の因果関係の解析: 日本睡眠学会第 33 回定期学術集会, 2008 年 6 月 25 日, 福島
56. 内田(太田)真理子, 平林由紀子, 金井誠, 佐藤大樹, 山崎享子, 大平哲史, 長田亮介, 田中尚樹, 牧敦: 新生児睡眠中の光トポグラフィ信号と脳波の因果関係の解析: 第 10 回日本ヒト脳機能マッピング学会, 2008 年 6 月 6 日, 山形
57. 仙石淳子, 田中尚樹, 桂卓成, 内田(太田)真理子, 山崎享子, 佐藤大樹, 牧敦, 内藤正美: 睡眠時における局所脳ヘモグロビン量変化・脳波振幅・血圧揺らぎ間の情報の流れ. 生体医工学シンポジウム 2008, 2008 年 9 月 19 日, 大阪
58. 平林由紀子, 牧敦, 小泉英明: LC/MS/MS による唾液中の内分泌物質の分析. 第 33 回日本医用マスペクトル学会年会, 2008 年 9 月 25 日, 東京
59. Sato, H., Hirabayashi, Y., Tsubokura, H., Kanai, M., Ashida, T., Konishi, I., Uchida, M., Hasegawa, T., Konishi, Y. & Maki, A.: Optical Topography imaging of Neonates: Cortical Hemodynamics in Response to Speech Sounds. 12th Annual Meeting of Human Brain Mapping, 2006 年 6 月 13 日, Florence, Italy
60. Kiguchi, M., Ichikawa, N., Sato, H., Kawaguchi, F., Hirabayashi, Y. & Maki, A.: Laser Safety Considerations for Optical Topography Measurements on Neonates. 12th Annual Meeting of Human Brain Mapping, 2006 年 6 月 13 日, Florence, Italy
61. Sato, H., Hirabayashi, Y., Tsubokura, H., Kanai, M., Ashida, T., Konishi, I., Uchida, M., Hasegawa, T., Konishi, Y. & Maki, A.: Cortical Activation in Newborns while Listening to Sounds of Mother Tongue and Foreign Language: An Optical Topography Study. The 15th International Conference on Infant Studies, 2006 年 6 月 21 日, Kyoto, Japan
62. Uchida, M., Hirabayashi, Y., Sato, H., Kanai, M., Ashida, T., Konishi, I. & Maki, A.: Correlation between hemodynamic signals and EEG amplitude oscillation during sleep in neonates. The 15th International Conference on Infant Studies, 2006 年 6 月 20 日, Kyoto, Japan
63. Hirabayashi, Y., Sato, H., Uchida, M., Katsura, T., Ashida, T., Oka, K., Kanai, M., Konishi, I., Nakai, A. & Maki, A.: Whole-brain Probe Cap for Mapping Brain-functions of Neonates Using Optical Topography. The 15th International Conference on Infant Studies, 2006 年 6 月 19 日, Kyoto, Japan
64. Yamazaki, K., Uchida, M., Obata, A., Katsura, T., Sato, H., Tanaka, N. & Maki, A.: Comparison between Spontaneous Low-Frequency Oscillations in Regional Cerebral Blood Volume, and Cerebral and Plethysmographic Pulsations. 19th International Conference on Noise and Fluctuations, 2007 年 9 月 11 日, Tokyo
65. Uchida, M., Hirabayashi, Y., Kanai, M., Sato, H., Ashida, T., Konishi, I., Otobe, T., Konishi, Y. & Maki, A.: Correlation between optical cerebral hemodynamic signals and EEG amplitude oscillation during sleep in neonates. The International Mind, Brain, and Education Society (IMBES) conference, 2007 年 11 月 1 日, Fort Worth, USA
66. Yoshida, T., Sakaguchi, K., Yamazaki, K., Katura, T., Okada, E., Kiguchi, M., Maki, A., Iwamoto, M. & Tanaka, N.: Spatial Coherence in Auditory Cortical Ongoing and Spontaneous Activities Revealed by Optical Intrinsic Signal Imaging. Society for Neuroscience 37th Annual

Meeting (Neuroscience 2007), 2007年11月4日, San Diego

67. Sato, H., Atsumori, H., Hirabayashi, Y., Adachi, N., Sakata, H., & Maki, A.: Use of Noninvasive Brain-Function Imaging Method Optical Topography to Measure Newborns' Hearing. Newborn Hearing Screening (NHS) 2008 Conference, 2008年6月19-21日, Italy

(3) 特許出願

①国内出願 (1件)

発明の名称: 生体光計測用プローブ
発明者: 平林由紀子・内田憲孝
出願人: 日立製作所
出願日: 2004/12/03
出願番号: P2004-350778
公開番号:P2006-158480(2006/06/22)

②海外出願(3件)

[米国出願]

発明の名称: 生体光計測用プローブ及びそれを用いた生体光計測装置系機構システム
発明者: 平林由紀子, 内田憲孝
出願人: 株式会社 日立製作所
出願日: 2005/03/03
出願番号: P11/070816

[欧州出願]

発明の名称: 生体光計測用プローブ及びそれを用いた生体光計測装置
発明者: 平林由紀子, 内田憲孝
出願人: 株式会社 日立製作所
出願日: 2005/03/02
出願番号: 05004565.7.

[中国出願]

発明の名称: 生体光計測用プローブ及びそれを用いた生体光計測装置
発明者: 平林由紀子, 内田憲孝
出願人: 株式会社 日立製作所
出願日: 2005/03/04
出願番号: 200510051342.7.

(4) 受賞等

① 受賞

多賀巖太郎: 第1回日本学術振興会賞, 2005
牧 敦: 文部科学大臣賞・研究部門, 2007

Hiroki Sato, Hirokazu Atsumori, Yukiko Hirabayashi, Masashi Kiguchi, Atsushi Maki and Hideaki Koizumi: Best presentation award from Ettore Majorana Foundation and Centre for Scientific Culture International School on Mind, Brain and Education, Third Summer IMBES

Workshop on “Neuroeducation: New Perspectives in Teaching and Learning”2008 Italy

②新聞報道 なし

③その他

NHK スペシャル 赤ちゃん 成長の不思議な道のり. (2006年10月22日)

(5) その他特記事項

1. 多賀巖太郎：乳児の脳機能計測. *神経心理学* 20, 12-18 (2004).
2. 多賀巖太郎：脳科学を特定の教育方法の正当化に使う愚. *学校マネジメント* 564, 7 (2004).
3. 多賀巖太郎：赤ちゃんの行動を観察する. *チャイルドヘルス* 7, 21-24 (2004).
4. 多賀巖太郎：赤ちゃんの脳は自ら新しい情報を作る. *学術月報* 58, 344-345 (2005).
5. 多賀巖太郎：運動覚の発達. *子どもと発育発達* 4, 39-44 (2006).
6. 多賀巖太郎：小児の行動と脳の発達に関する基礎研究の現状. *小児看護* 29, 1163-1166 (2006).
7. 多賀巖太郎：赤ちゃんの脳はどのように発達するか. 岩波, *科学* 77, 292-298 (2007).
8. 多賀巖太郎：赤ちゃんの心と脳の科学. *環境と健康* 20, 501-507 (2007).
9. 多賀巖太郎／金澤一郎(対談)：ヒトの脳とこころの発達. *最新医学* 62, 112-118 (2007).
10. 多賀巖太郎：近赤外分光法による乳児の脳機能計測, *光学* 36, 702-706 (2007).
11. 多賀巖太郎：乳児の運動発達における非線形力学と座標系. *Equilibrium Res.* 67, 45-50 (2008).
12. 多賀巖太郎：乳児における発達脳科学研究. *脳を知る・創る・守る・育む* 8 (脳の世紀推進会議編), クバプロ, 115-140 (2006).
13. 多賀巖太郎：赤ちゃんというシステムを科学する—生命・発達・脳. *学問の扉 東京大学は挑戦する*, 248-256 (2007).
14. 多賀巖太郎：初期発達のダイナミクス. *発達する知能 インテリジェンス・ダイナミクス* 3 (藤田雅博、下村秀樹 編), 113-135 (2008).
15. 保前文高、多賀巖太郎：言葉と音楽を育む赤ちゃんの脳. *脳科学と芸術*(小泉英明 編), 101-116 (2008).
16. Go, T. : Medical Music Therapy Based on Baby Science (Baby-Science-Based Music Therapy) and Assistive Technology for Children. *Current Pediatric Reviews* 3 (3), 198-206 (2007)

17. 牧敦：発達科学における光トポグラフィの役割. (財)東京ミュージック・ボランティア協会講演記録集, (2005).
18. 牧敦, 内田真理子, 宇都木契：光トポグラフィの開発と今後の研究展開-脳波との比較、ブレイン・マシン・インターフェース. 臨床脳波 50, 6, p368 (2008).

§ 7 研究期間中の主な活動

ワークショップ・シンポジウム等

年月日	名称	場所	参加人数	概要
平成 17 年 6 月 1 日	第 1 回チーム内ミーティング	東京大学教育学部	16 名	研究の進捗状況についての報告と、今後の計画についての検討を行った。
平成 17 年 6 月 18 日	シンポジウム「乳幼児の言語と脳の発達」	東京大学教育学部	25 名	乳児期の言語発達と脳機能イメージングに関する研究発表と議論を行った。
平成 18 年 5 月 13 日	シンポジウム「自発運動から探る乳児の発達メカニズム」	東京大学教育学部	15 名	未熟児、新生児、乳児の自発運動にをえて、初期発達のメカニズムや、臨床的な応用の可能性などについて議論した。
平成 18 年 6 月 21 日	国際シンポジウム「発達中の脳を理解」	ウエスティン都ホテル京都	300 名	乳児期の機能的脳イメージングの手法とその応用についてのシンポジウムを組織し、研究発表や議論を行った。
平成 18 年 9 月 1 日	第 2 回チーム内ミーティング	東京大学教育学部	19 名	研究の進捗状況についての報告と、今後の計画についての検討を行った。
平成 19 年 2 月 14 日	第 3 回チーム内ミーティング	東京大学教育学部	14 名	研究の進捗状況についての報告と、今後の計画についての検討を行った。
平成 20 年 12 月 4 日	第 4 回チーム内ミーティング	東京大学教育学部	10 名	研究の取りまとめについて議論した。

§ 8 結び

- ・ 我々の研究プロジェクトは、ヒトにおける「脳の機能発達と学習メカニズムの解明」を正面からめざしたものであった。そして、生後数ヶ月の乳児の大脳皮質の機能分化の様子や初期の学習の機構の複雑さ等が、明らかになってきた。人間の発達の仕組みを知るには、人間の乳児を直接研究しなければわからないことがたくさんある。しかし、人間の乳児を研究対象とすること自体多くの制約をとめない、一つでもそういった制約が取り除かれないと、研究すること自体ができなくなってしまふ。本研究プロジェクトでは、乳児の発達研究を行うため、神経科学、発達心理学、工学、物理学、教育学など多様な領域の学問を基盤としつつ、研究機関で乳児の研究を可能にするための設備や、若手研究者や技術員のようなスタッフの雇用、研究協力者がスムーズに協力できる仕組み等、多くの要因がポジティブにはたらき、一定規模の乳児研究を遂行することができた。そして、これまで行動計測のみに頼らざるを得なかった乳児研究において、新たな研究領域を拓いたことに貢献したと考えられる。
- ・ 生まれて1週間以内の新生児などの研究では、データ数がまだ不足しており、引き続き研究を継続する予定である。新生児の研究が相対的に難しい理由には、病院など臨床の現場で研究を行うのに様々な制約があること、特に、産婦人科や小児科の現場で基礎研究に従事可能な医師が不足していること、さらに、それらの制約をクリアしても必ずしも多数の研究協力を見込めないこと、そして、実際に研究に携わる若手の研究者が不足していること、等があげられる。これらの地道な改善が必要である。
- ・ この数年、海外において、乳児の発達心理学の領域で実績と伝統のある研究室等で、乳児の脳機能イメージングの研究を開始したり、計画したりしている。しかしながら、論文出版のプレッシャーが強すぎるせいも、予備的な段階で、しかも、疑問のある手法と結果が、多数出版されつつあるのを見受ける。これまで我々のグループは、乳児の脳機能イメージングの研究を早くからすすめてきたこともあり、独自路線でひたすら走ってきた感がある。しかし、今後は、我々がプロジェクトで培ったノウハウや研究の成果をこれまで以上に積極的に発信し、国際的な協力なども視野に入れ、新しい分野の発展に寄与しなければならないと考えている。
- ・ 発達と学習の機構については、まだ不明の点が多い。そのため、発達と学習という言葉の定義自体、科学的な知見に基づいて定めることは難しい。このことは、教育や医療の問題に深刻な影響を与えうる。発達や学習に関連する部分的な知見などが、一人歩きする危険をつねにはらんでいるからである。我々は、日本赤ちゃん学会などを通じて、基礎的な研究の成果を発信したり、テ

レビなどのメディアで研究の一部を紹介するなどしてきた。こうしたことが、少しずつ社会に浸透し、(むしろアカデミックな分野においてよりも)一般社会において、赤ちゃんを見る目が変わってきた手応えを感じる。

・本研究プロジェクトの主力は、ポストドクターであった。彼らの多くは、すでに新しいポジションを得て、さらに研究を継続している。しかしながら、大学や研究所等で、乳児の発達や脳の研究を専門に行える場所は、いまだ限られており、キャリアパスも明確ではない。CREST のような大きなプロジェクトが終わってしまうと、大学の一つの講座だけでは、ある程度の規模で、乳児の発達研究を行うためのスタッフを維持することすら難しい。この分野の発展には、中長期的な取り組みが必要であると考えられる。本研究プロジェクトが、乳児の発達に関する新しい研究のロールモデルとなるよう、今後も一層の努力をしていきたい。



CREST 多賀チームメンバー 集合写真